

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DYSGENESIES GONADIQUES

(A propos de 36 observations avec Caryotype)

Travail de la Clinique Endocrinologique : Professeur P. GUINET

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROBERT Marc

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 20 Août 1936 à CHAMBÉRY

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3^e)

1967

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DYSGENESIES GONADIQUES

(A propos de 36 observations avec Caryotype)

Travail de la Clinique Endocrinologique : Professeur P. GUINET

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROBERT Marc

Ancien interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 20 Août 1936 à CHAMBÉRY

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3°)

1967

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

Doyens Honoraires :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - LACROIX -
DECHAUNE - BANSSILLON

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A

MM. R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique Carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie

(1) Professeurs à titre personnel

MM. GRAS	Chimie biologique
LARBRE	Pédiatrie
FRANCOIS	Pédiatrie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
MICHOULIER	Chirurgie générale
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

MM. L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J. F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Médecine Générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
M. PLAUCHU (1)	Médecine générale
X.....	Pathologie chirurgicale
THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie générale et expérimentale
FRANCILLON	Sémécologie chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
MALLEIN	Chimie analytique
PINET	Electro-Radiologie
COLOMB	Dermatologie

MM. FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O. R. L.
PAUPERT-RAVAULT	M. Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
	Cancérologie
	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
COURJON	Neuro-Psychiatrie
MORNEX	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
NOTTER	Gynécologie obstétricale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale

MM. DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PERRIN A.	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur P. GUINET

- Assesseurs : MM. les Professeurs Agrégés :
 LEJEUNE
 MORNEX
 GILLY
 ROBERT

A FREDERIQUE

A CHRISTOPHE ET GUILLAUME

A MES PARENTS

Ils vont fêter leurs Noces d'Or entourés d'une famille de dix enfants et vingt-six petits-enfants. Le témoignage de leur vie toute de travail et de dévouement nous est à jamais précieux.

A MES BEAUX-PARENTS

Notre Affection est celle d'un fils.

A LA MEMOIRE D'ELIZABETH

A LA CHERE COHORTE DE MES FRERES, SOEURS,
BEAUX-FRERES, BELLES-SOEURS, NEVEUX ET NIECES.

A TOUS NOS AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET

L'Endocrinologie lyonnaise lui doit tout : il a promu cette science captivante au rang qu'elle mérite : l'un des tout premiers. Par un juste retour des choses, elle a élevé ce jeune Patron vers des sommets prestigieux qui lui valent une renommée internationale.

La vivacité extrême d'une intelligence qui lui permet de saisir dans l'instant même et comme intuitivement les problèmes les plus complexes n'est pas à nos yeux la première de ses qualités : il est surtout l'homme d'action qu'un dynamisme entraînant et un travail infatigable ont placé à la tête d'une Ecole déjà féconde ; il est aussi l'homme de coeur dont le désintéressement, la largeur d'esprit, le profond sens de l'humain s'abritent derrière un voile fait tour à tour d'ironie et de causticité.

Nous l'avons choisi pour Maître ; puissions-nous ne pas le décevoir et devenir digne d'être son élève.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E. LEJEUNE

Il a cultivé la Médecine en largeur : l'étendue de ses connaissances ne cesse d'éblouir. Il en a aussi profondément creusé les sillons rhumatologiques : les aspects cliniques, radiologiques, biologiques de cette science suscitent chez lui une égale passion.

Nous avons apprécié sa façon de raisonner au lit du malade ou devant le négatoscope : le cheminement sûr de sa pensée conduit l'auditeur de l'analyse soigneuse des faits à la synthèse qui tient compte de toutes les nuances qu'une intelligence subtile a révélées au passage. Une bienveillante égalité d'humeur que la pire des négligences n'ébranle pas, une incomparable gentillesse dont nous avons pu abuser ont achevé de nous séduire.

Nous ressentons une joie profonde à le compter aujourd'hui parmi nos juges.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. MORNEX

En lui se réalise l'admirable synthèse des qualités propres au Clinicien, au Chercheur, au Professeur.

Sa haute culture médicale, sa curiosité scientifique toujours en éveil, la clarté de son esprit s'unissent à une simplicité naturelle pour constituer le Type achevé du Maître d'aujourd'hui.

Nous le prions d'accepter ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. GILLY

Dans une spécialité qui nous rebutait quelque peu et en un rivage trop propice à l'évasion, nous avons profondément ressenti sa souriante ardeur au travail, son esprit original riche d'initiatives, son amour profond des malades.

Nous n'oublions pas qu'il fut le premier à nous parler du syndrome de TURNER : symbole de la reconnaissance que nous lui devons.

Nous lui exprimons notre vive gratitude d'avoir bien voulu accepter de nous juger et l'assurons de nos sentiments respectueusement amicaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M. ROBERT

Il est passé Maître dans une Science difficile, exigeante mais passionnante et pleine encore de ses promesses.

Nous souhaitons vivement voir se multiplier dans un proche avenir les occasions de profiter de son enseignement dynamique et de lui apporter notre humble collaboration.

Qu'il soit remercié de l'honneur qu'il nous fait en siégeant aujourd'hui dans notre jury.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYSSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND
MONSIEUR LE DOCTEUR BROCHIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR GONIN

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GILLY
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUICHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE COLOMB
MONSIEUR LE PROFESSEUR TRAEGER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE FRIES
MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VIALA
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUPERT-RAVAULT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LEJEUNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MORNEX
MONSIEUR LE PROFESSEUR GONIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DELAHAYE

A NOS CONFERENCIERS D'INTERNAT ET D'EXTERNAT

A MESSIEURS LES ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Ils ne nous ont ménagé ni leur temps, ni leur science,
ni leur amitié.

Nous pensons tout particulièrement à PAUL ZECH,
BRUNO CHATAING, BERNARD GRABER, LOUIS VOLLE,
GENEVIEVE SASSOLAS, JACQUES DELAYE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. TOURNIAIRE

Nous le remercions de ses conseils ; ses grandes
connaissances et son dévouement naturel vont nous
être précieux dans la tâche qui nous attend.

A TOUS CEUX QUI ONT COLLABORE AVEC NOUS AU REIN
ARTIFICIEL DE 1965 A 1967

A CELLES QUI ONT ACTIVEMENT PARTICIPE A CE TRAVAIL

MADAME LE DOCTEUR C. LAURENT

Tous les caryotypes de cette thèse lui sont dûs ; mais
notre dette de reconnaissance s'étend à l'accueil cha-
leureux qu'elle nous a réservé dans son laboratoire.
Nous nous réjouissons sincèrement à l'idée de pour-
suivre une collaboration ébauchée.

Qu'Elle trouve ici l'assurance de notre respectueux
attachement.

MADAME LE DOCTEUR A. NIVELON

Une vieille amitié nous a aidé à abuser de son inépu-
sable bonté. L'étude des dermatoglyphes à laquelle
elle a bien voulu accepter de nous initier lui doit tout.
Qu'Elle en soit sincèrement remerciée.

AVANT - PROPOS

Ce travail n'a pas d'autre but que de faire le point de l'expérience acquise à la clinique endocrinologique en matière de dysgénésie gonadique depuis l'apparition des caryotypes.

Nous nous sommes appuyés sur ces derniers pour donner un cadre à notre étude : c'est ainsi que nos 36 observations avec étude chromosomique ont été réparties en quatre chapitres suivant qu'elles relevaient de la constitution gonosomique $XO - XO / XX - XY - XX$.

Il aurait été sans intérêt -parce qu'artificiel- de ne présenter sous la rubrique XX que les observations dûment authentifiées de dysgénésie gonadique ; nous avons donc préféré discuter quinze observations pour lesquelles ce problème diagnostique avait été soulevé.

Nous avons pensé qu'il était nécessaire de placer au début de notre étude deux chapitres d'intérêt général :

Le premier donne une vue d'ensemble des dysgénésies gonadiques telles qu'elles sont comprises actuellement dans leur diversité clinique, anatomique et caryotypique.

Le second est consacré à la génétique sexuelle : les techniques cytogénétiques y sont analysées ainsi que les mécanismes physiopathologiques les plus courants qui conduisent aux aberrations chromosomiques.

Que ce soit dans cette première partie d'intérêt général ou dans l'analyse de nos observations qui y fait suite, nous avons largement bénéficié pour l'ensemble de cette thèse des travaux récents réalisés ou inspirés par notre Maître P. GUINET : nous devons citer ici l'étude des "Dysgénésies gonadiques" écrite pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (1966), les publications sur les mosaïques XO / XX et la différenciation gonadique asymétrique (1965), la thèse récente de M. Th. EYRAUD sur les dysgénésies gonadiques avec gonocytome (1967).

C H A P I T R E I

LES DYSGENESIES GONADIQUES

VUE D'ENSEMBLE

LES DYSGENESIES GONADIQUES

VUE D'ENSEMBLE

FORMES CLINIQUES

CORRELATIONS ANATOMIQUES ET CYTOGENETIQUES

On sait que ce sont les progrès conjugués de l'anatomo-pathologie et de la génétique qui ont consacré le terme de dysgénésie gonadique (GRUMBACH) alors qu'avant 1955 le terme d'agénésie ovarienne prévalait par l'aspect anatomique et clinique habituellement rencontré : stroma "tourbillonnant" de type ovarien et phénotype féminin.

Nos connaissances en matière de physiologie des gonosomes - à l'échelle du gène - sont encore insuffisantes pour expliquer qu'au défaut de différenciation de la glande sexuelle viennent s'ajouter un ensemble de malformations somatiques caractéristiques des dysgénésies gonadiques turnériennes. En ce sens, les dysgénésies gonadiques dites pures nous paraîtraient d'emblée moins surprenantes : mais là, la fréquence de l'euploïdie est une nouvelle cause de confusion...

Avec le recul donné par 7 ans de pratique mondiale des examens du caryotype qui ont puissamment contribué aux progrès réalisés en la matière, les différents aspects que les dysgénésies gonadiques peuvent revêtir sur les plans clinique et anatomique, les caryotypes qui y correspondent de la façon la plus courante, sont actuellement bien connus et une présentation d'ensemble est possible.

Ceci ne veut pas dire qu'il existe une parfaite unité de vue entre tous les auteurs : un certain désordre persiste, dû, pour une part, à une simple question de termes et, pour une autre part, à une volonté parfois trop grande de généralisation, tendant à établir des lois absolues de corrélation clinique, anatomique, cytogénétique, toujours tôt ou tard prises en défaut.

L'idéal, bien sûr, pour que chacun parle le même langage serait que chaque observation de dysgénésie gonadique soit présentée avec une somme suffisante de renseignements cliniques, une biopsie des deux gonades, l'étude chromosomique d'au moins deux tissus différents : mais lorsque la première et la troisième conditions sont réalisables, la

deuxième n'est pas toujours justifiée sur le plan du médecin quand elle le serait sur le plan de la curiosité scientifique... il n'en reste pas moins que ce sont les observations très complètes de la littérature qui ont permis d'éclaircir le problème des dysgénésies gonadiques.

Les dysgénésies gonadiques se prêtent au classement en trois groupes :

- en premier lieu, les dysgénésies gonadiques turnériennes parmi lesquelles prennent place le syndrome de Turner classique et ses variantes avec différenciation féminisante et masculinisante.
- ensuite, les dysgénésies gonadiques "pures" où l'infantilisme génital résume la scène chez des sujets féminins à taille normale ou haute, sans malformations associées : c'est un groupe qui échappe aux pédiatres.
- enfin, un cadre d'unité anatomo-pathologique : les dysgénésies gonadiques avec gonocytomes que l'on peut diviser en deux sous groupes suivant que l'habitus extérieur les rattache au groupe "turnérien" ou au groupe des "pures".

Pour chacune de ces catégories nous noterons l'aspect anatomique qui y correspond le plus souvent et les caryotypes qui y ont été rapportés.

I - LES DYSGENESIES GONADIQUES TURNERIENNES

A - LE SYNDROME DE TURNER

L'étude clinique du syndrome de Turner est réalisée dans les chapitres suivants où la présentation d'une quinzaine d'observations de ce type est l'occasion d'un long développement.

Ce qui nous intéresse ici est le problème des rapports nosologiques entre le syndrome de Turner et l'ensemble malformatif néonatal connu sous le nom de syndrome (ou status) de BONNEVIE-ULLRICH. Il s'agit d'un ensemble malformatif associant :

- un pterygium colli qui réalise là son aspect le plus complet
- des oedèmes distaux intéressant essentiellement les mains et les pieds : déformés et boudinés, creusés de profonds sillons ; oedèmes

durs et organisés du type lymphoedème, remontant parfois sur les avant-bras et les jambes.

- une hyperlaxité cutanée et ligamentaire associée à une hypotonie musculaire.

- à cette triple association de base s'ajoutent essentiellement :

- + des anomalies du faciès intéressant le regard (hypertélorisme, épicanthus), les machoires (micro et rétrognathie) et les oreilles.

- + des anomalies cardiaques dont l'incidence pour n'être pas automatique est encore beaucoup plus nette que dans le syndrome de Turner : les sténoses pulmonaires et aortiques, la CIA étant le plus souvent notées.

Historiquement, le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH décrit par le second nommé en 1930, à propos de 15 cas dont 5 personnels, a donc précédé de 8 ans le syndrome de Turner dans la chronologie de nos connaissances. En 1936, Kristine BONNEVIE proposait une hypothèse pathogénique (anomalie génique induite par des agents physiques tels que les rayons X) et rattachait son nom à celui d'ULLRICH.

TURNER, en 1938, semblait ignorer les travaux d'ULLRICH et on aurait pu penser que les deux syndromes n'en étaient qu'un seul, le premier en représentant l'aspect néo-natal et le second, l'évolution ultérieure.

Bien que la nature du syndrome de BONNEVIE-ULLRICH demeure encore mystérieuse, on s'oriente aujourd'hui en faveur de son existence en dehors de toute dysgénésie gonadique et de toute aberration gonosomique : SKJELBERG évalue^a 30 % des cas l'éventualité soulevée plus haut où la dysgénésie gonadique turnérienne se révèle au stade initial de la vie sous l'aspect du status de BONNEVIE-ULLRICH pour ne représenter dans ces cas qu'une seule et même entité : sans insister sur le pterygium colli commun aux deux tableaux, on sait l'importance que revêt la recherche des antécédents de lymphoedèmes congénitaux chez les turnériennes.

Dans 70 % des cas, au contraire, le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH garde son autonomie : il se distingue alors du syndrome de Turner, accessoirement par un caractère familial plus marqué, l'absence de retard osseux, un retard statural moins constant, l'intégrité du squelette et essentiellement par la présence de deux ovaires normaux et de la constitution chromosomique euploïde X X.

Citons, à titre d'exemple, les constatations de VERNANT : dans une série de 12 syndromes de BONNEVIE-ULLRICH, quatre sujets ont dépassé la puberté : deux se sont mariés et ont eu des enfants, un troisième a subi une coelioscopie confirmant la présence de deux ovaires, le dernier a des seins et un taux de FSH physiologique.

Il n'en reste pas moins que certaines observations sont bien difficiles à classer, telle celle de VERGER : status de BONNEVIE-ULLRICH typique confirmé par la présence de ceux ovaires subnormaux ; cependant, il existe des anomalies squelettiques et le sexe chromatinien est négatif...

L'aspect anatomique de la gonade turnérienne est représenté par l'aplasie gonadique dont les caractères histologiques sont les suivants (P. GUINET) :

- présence d'un épithélium endothéliforme
- absence de toute formation folliculaire
- prépondérance du stroma conjonctif, du type "tourbillonnant" à la texture de plus en plus lâche du cortex vers le hile.
- présence de cellules interstitielles, en quantité variable, surtout au niveau du hile, assimilables aux cellules de Leydig ou "sympathycotrope" de Berger.
- persistance de formations vestigiales tubulaires avec ou sans lumière en nombre variable et interprétées comme des résidus Wolffiens.

Les caryotypes le plus souvent en cause sont après la constitution haplo X, la plus fréquente, la mosaïque X O / X X qui vient sans aucun doute en seconde position ; il faut citer ensuite les anomalies de structure du type isochromosome ou délétion du bras court avec ou sans mosaïque ; on connaît quatre cas de mosaïque turnérienne de type X O / X Y (JACOBS : 2 cas - JONES - MIROUZE) et un seul avec constitution X Y associée à une probable trisomie 22 (de GROUCHY).

On sait qu'un syndrome de Turner avec syndrome malformatif atténué et aménorrhée primaire peut correspondre à une constitution chromosomique normale : X X.

Le problème de ces aménorrhées primaires à petite taille sans anomalie cytogénétique est des plus difficiles à résoudre en l'absence d'argument anatomo-pathologique probant : nous le verrons à propos de 4 de nos observations de caryotype X X au chapitre qui lui est consacré.

B - LES DYSGENESIES GONADIQUES AVEC FEMINISATION

Lorsqu'en 1961 BRICAIRE et coll. présentèrent trois observations de syndrome de Turner avec "hémorragies génitales pseudo menstruelles", ils colligeaient 6 observations de syndrome de Turner avec règles : certes, ils ne faisaient pas allusion aux cas de STEWART-PERLOFF-BAHNER, mais quoiqu'il en soit, les observations publiées il y a 6 ans ne dépassaient guère la douzaine.

Actuellement et pour ne s'en tenir qu'aux cas où la féminisation s'exprime jusqu'à la présence d'une activité ovarienne cyclique, on ne serait sans doute pas loin de la vérité en multipliant par dix le chiffre avancé par BRICAIRE.

Plus souvent encore une orientation féminine se traduit par un développement mammaire spontané accompagné d'une évolution adulte des organes génitaux externes.

Parfois la féminisation n'est traduite que par les signes biologiques d'une activité ovarienne : imprégnation oestrogénique des frottis vaginaux, FSH physiologiques (NETTER). Enfin, chez une turnérienne tout à fait classique cette évolution féminisante, c'est-à-dire ovarienne, de la gonade peut être la découverte de l'histologie.

Nous présentons plus loin quatre observations de syndrome de Turner réglé à l'occasion desquelles l'étude clinique de cette forme de dysgénésie gonadique est réalisée : nous n'en disons donc pas plus ici.

Le substratum anatomique de ces formes est réalisé par l'aspect de l'hypoplasie ovarienne (VAGUE) ; il est caractérisé par une évolution de la gonade dans le sens folliculaire :

- la structure peut rester celle d'une glande indifférenciée avec la seule modification apportée par la présence de quelques follicules primordiaux, peu nombreux, athrétiques ou cavitaires.

- la gonade peut revêtir ailleurs un aspect dystrophique avec albuginée épaisse, corticale scléreuse sur laquelle on voit de rares follicules primaires et quelques petits kystes folliculaires.

- enfin, il peut s'agir d'ovaire simplement atrophique avec une différence uniquement quantitative par rapport à l'ovaire normal : les signes de maturation folliculaire y étant présents, notamment sous la forme de corps jaunes.

Le caryotype dans les dysgénésies gonadiques de type féminisante :

La mosaïque XO / XX représente sans aucun doute le caryotype le plus souvent reconnu dans ces formes, comme nous le verrons ; elle est suivie de la formule haplo X dont on trouve actuellement de nombreux exemples. Parmi les caryotypes moins fréquents ayant été rapportés à ce sujet citons les mosaïques XO / X iso (COURT-BROWN) ; XO / Xx délété (LONDON) ; $XX / XO / Xx$ délété (ASPILLAGA) ; $XO / Xxd / X$ anneau (LINDSTEN et TILLINGER).

Quant au caryotype XX - dans ce cadre des dysgénésies gonadiques avec différenciation ovarienne - il n'est pas sans poser le plus souvent de bien délicats problèmes nosologiques pour lesquels le recours à l'histologiste n'est pas toujours décisif : nous en discutons deux cas dans le chapitre qui lui est réservé.

Avant de terminer cette étude, il est indispensable de situer ici, aux confins des dysgénésies gonadiques et de la pathologie ovarienne proprement dite, des états dystrophiques ovariens à la fois divers et voisins dont la caractérisation est d'ailleurs plus anatomique que clinique : nous voulons parler ici de la maladie de STEIN-LEVENTHAL, du cadre clinique de l'hypoplasie ovarienne et des états voisins des précédents que KLOTZ réunit sous le vocable "ovaires afonctionnels".

- Le Stein-Leventhal est caractérisé cliniquement par une spanioménorrhée intense et progressive chez une femme stérile ; cette stérilité est sous la dépendance d'une alutéinie : la courbe de température est plate, signant l'absence de ponte ovulaire. L'hirsutisme est contingent.

Anatomiquement, il s'agit toujours de gros ovaires lisses et blancs-nacrés ; l'histologie est caractérisée par les trois faits suivants : coque très dense, d'épaisseur régulière tout autour de la glande - alignement caractéristique des follicules primaires au contact de cette coque - Absence de corps jaune.

Les observations classées dans la littérature comme hypoplasies ovariennes ne forment pas un groupe homogène : cliniquement la taille est normale pour certains, insuffisante pour d'autres : la taille moyenne des 4 malades de KINCH et PLUNCKETT est 156 cms.

L'accord se fait sur l'absence de dystrophies. Les malades consultent pour aménorrhée primaire (5 cas sur 12 pour SERMENT), aménorrhée secondaire (4 cas sur 12) ou spanioménorrhée (3 cas sur 12).

Les quatre malades de KINCH sont mariées, stériles et consultent pour aménorrhée secondaire après 6 à 8 ans de cycles normaux.

Si les FSH sont élevées pour KINCH, les 7 cas que HENZEL rapporte comme hypoplasie ovarienne ont des FSH physiologiques et les 12 malades de SERMENT se partagent à égalité : 6 avec FSH élevés - 6 avec FSH bas.

Anatomiquement les ovaires sont toujours bien individualisés, mais de petite taille et recouverts d'une tunique blanche épaissie ("petit haricot blanc"). L'histologiste y découvre un cortex épais, fibreux, hyalinisé avec tunique albugineuse très épaisse.

Le tissu ovarien au contact du cortex contient plusieurs petits follicules, la plupart d'aspect kystique, rarement d'aspect fonctionnel avec ovocytes ; le désaccord réside dans la présence éventuelle de corps jaune que certains admettent et que d'autres contestent.

En l'absence de corps jaune, il faut bien reconnaître que - volume mis à part - certains de ces ovaires présentent une structure très voisine de celle du Stein-Leventhal.

- On peut admettre que les malades qui se présentent avec petite taille, dystrophies à minima, aménorrhée primaire et FSH physiologiques, sont celles que KLOTZ réunit dans son syndrome "ovaires afunctionnels" dont l'aspect anatomo-pathologique ne diffère en rien de ce que nous venons de décrire.

Du point de vue des caryotypes

L'unité est bien réelle, dans ce cadre un peu confus des dystrophies de l'ovaire, et représentée par la constitution euploïde X X propre à la femme normale.

Il semble que seul le Stein-Leventhal souffre quelques exceptions : VAGUE sur 4 cas typiques trouve un sexe chromatinien négatif ; WAIS cite un cas semblable. NETTER rapporte 3 anomalies du caryotype avec mosaïque : XXX/XX ; XX/Xx délété ; XO/XX/XY. Dans les deux premiers cas le diagnostic ne souffre aucun doute puisque les malades ont été guéries par résection cunéiforme des ovaires. Mais les grandes statistiques anglo-saxonnes ne comportent que des caryotypes X X (BYRD ; VAN CAMPENHOUT).

C - LES DYSGENESIES GONADIQUES AVEC MASCULINISATION

Depuis l'hypertrophie clitoridienne jusqu'à l'habitus masculin normal tous les stades de l'évolution masculinisante peuvent se voir dans le cadre de ces formes cliniques.

On peut grouper les malades sous trois rubriques :

- les phénotypes turnériens
- les ambigus sexuels
- les phénotypes masculins

+ Phénotype turnérien.

Les malades gardent ici l'aspect classique du nanisme dysmorphique avec habitus général féminin : la masculinisation se rencontre sous l'aspect du clitoris parfois hypertrophié au point de réaliser un organe péno-clitoridien avec repli préputial hémi-circonférentiel ou complet ; il peut exister une fusion labiale toute postérieure. Le vagin est particulièrement étroit. Tels se présentent les cas de BLANCK - VAHARU - FRACCARO - VAGUE - MILES - LAMBERT - TURNER - WILLEMSE et JOB.

Ailleurs, plus encore que le volume du clitoris, c'est un hirsutisme qui domine la scène, accompagné ou non de mûe de la voix (BERGADA - WARREN - PHILIP et STANGE).

Parfois, enfin il existe des stigmates biologiques de cette évolution sous forme d'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires (WADEYOUNG).

L'apparition de tous ces signes est fréquemment pubertaire.

+ Ambiguïté sexuelle.

L'évolution mâle se réalise là à un degré supérieur et les malades sont des ambigus sexuels rentrant essentiellement dans le cadre du diagnostic des pseudo-hermaphrodismes masculins ; le type d'ambiguïté est celui de l'hypospade complet vulviforme ou de l'organe pénile borgne avec orifice à sa base conduisant vers une cavité sinusienne où s'aboutissent voies urinaires et génitales. L'orientation des plis du labioscrotum est variable ; parfois une gonade est palpable en position inguino-scrotale. Dans certains cas la masculinisation est plus poussée avec suture plus ou moins complète des grandes lèvres et formation de deux replis scrotaux.

Les observations rentrant - à des degrés divers - dans ce cadre sont légion : citons celles de BLOISE - BOTTURA - BERGADA - GUINET-GREENBLATT - CONEN - KLEVITT - JEUNE - WARKANY - MELLMANN.

Il est intéressant de noter ici que dans la grande majorité des cas, ces malades ne présentent pas de dysmorphies turnériennes, ne conservant des dysgénésies gonadiques de ce type, que la taille médiocre (exception faite pour un cas de LAMY).

+ Phénotype masculin.

Certaines observations de ce type semblent correspondre à l'achèvement de l'évolution masculinisante : il existe un pénis et un scrotum avec raphée médian bien soudé. Les imperfections des organes génitaux externes sont fréquentes mais relativement mineures : hypospadias incomplet (de la CHAPELLE), ectopie testiculaire droite (de la CHAPELLE - FERRIER). La taille est honorable ; il n'y a pas de malformation.

Mais la plupart des observations de phénotype masculin relèvent du cadre encore mal défini du "syndrome dit de Turner chez le mâle" (OVERZIER) dont l'individualisation est d'ordre essentiellement clinique parce que l'on retrouve là le nanisme et un syndrome polymalformatif tout à fait riche.

On note dans la grande majorité de ces cas :

- une insuffisance staturale (constante)
- un contexte malformatif avec :
ptérygium colli - thorax en bouclier - cubitus valgus - anomalies du regard (ptosis - strabisme) - et des oreilles - cardiopathies congénitales (27 % : FUTTERWEIT - 35 % : OVERZIER) avec essentiellement sténoses aortiques de tous types : orificiel, sus valvulaire (GERBAUX) ou sous valvulaire ; sténoses pulmonaires - CIA et CIV.

On retrouve là les mêmes malformations que dans le status de BONNEVIE-ULLRICH dont les observations chez le mâle recouvrent sans doute ce cadre du syndrome "dit de Turner masculin" (CHU - WARKAMY-ROSENSTEIN).

Les organes génitaux sont de développement extrêmement variable : il existe parfois une ectopie uni ou bilatérale ; lorsqu'ils sont accessibles à la palpation, les testicules sont très souvent trouvés petits, mous, peu sensibles.

Biologiquement le taux des FSH est variable : ils sont supraphysiologiques dans 7 et 11 observations d'adulte colligées par HELLER.

Formes anatomiques

Le substratum anatomique des dysgénésies gonadiques masculinisantes est relativement variable.

- Parfois, la gonade rest du type de l'aplasie turnérienne et seule l'abondance des cellules de type Leydig et des formations mésonéphrotiques rend compte d'une masculinisation qui, là, n'est jamais qu'ébauchée (clitoris - pilosité).

- D'autre fois, on note une prolifération leydigienne adénomateuse : les cas cités plus haut de WARREN et PHILIP (hirsutisme) relèvent de ce type histologique.

- Mais l'évolution réellement mâle des organes génitaux externes ne peut correspondre qu'à une médullarisation de la gonade qui la modèle dans un sens nettement testiculaire : ainsi est réalisé l'aspect de l'hypoplasie testiculaire primitive caractéristique des "dysgénésies gonadiques testiculaires, masculinisantes".

Macroscopiquement, un tel testicule est toujours petit, réellement atrophique, "rudimentaire". Sous l'oeil de l'histologiste, la sclérose domine et les cellules de Leydig sont plutôt rares. Les tubes séminifères sont reconnaissables : ils peuvent être hyalinisés, en tout cas toujours hypoplasiques, occupés par des cellules indifférenciées, au maximum par des cellules de Sertoli ; il n'y a jamais d'évolution spermatogonique.

Dans quelques observations il apparaît au sein des tubes une masse nucléée arrondie autour de laquelle les cellules se répartissent en deux couches : ce sont les "oocytes intratubulaires" (BRADBURY et BUNGE) ou "formations bisexuelles" (TETER) qui viennent alors accentuer le caractère dysgénétique du testicule rudimentaire.

L'hypoplasie testiculaire peut être bilatérale : on rejoint là le cadre des "testicules rudimentaires" rapportés par WILKINS (1960). Les observations citées plus haut de MILES, de MELIMAN, sont des dysgénésies testiculaires bilatérales.

Mais, parfois, le testicule rudimentaire n'existe que d'un seul côté : la différenciation gonadique est asymétrique ; les observations

qui s'y rapportent - nous en reparlerons dans un prochain chapitre au sujet d'une observation de ce type - concernant le plus souvent des cas d'ambiguïté sexuelle, à quelques exceptions près, où l'aspect est demeuré souvent turnérien.

Quant à l'aspect anatomo-pathologique des testicules dans le syndrome "dit de Turner" chez le mâle, il peut être normal (2 cas sur 18 biopsies rapportées par BRICAIRE), mais le plus souvent l'hypoplasie est sévère, surtout orientée dans le sens germinale, alors que le tissu leydigien semble moins concerné. Dans l'observation de GERBAUX il a cependant été vu quelques spermatogonies.

Les caryotypes dans les dysgénésies gonadiques masculinisantes.

Dans la quasi totalité des cas la détermination testiculaire de la gonade est sous la dépendance du gonosome Y, rarement sous la forme euploïde XY, le plus souvent sous la forme de mosaïques associant les clones XO et XY avec parfois des caryotypes compliqués réunissant 3 ou 4 clones et des anomalies structurales de l'Y.

Nous n'y insistons pas ici car nous aurons l'occasion d'étudier plus loin les caryotypes rencontrés dans les différenciations gonadiques asymétriques.

En ce qui concerne les dysgénésies testiculaires bilatérales l'observation de MELLMANN est un caryotype XO / XY ; celle de MILES et LUZZATI est une mosaïque : XO / X x délété Y dans laquelle le deuxième x du deuxième clone présente une délétion du bras long.

Quant aux cas où la masculinisation - relative - est sous la dépendance non d'un testicule hypoplasique mais d'une gonade turnérienne avec adénome leydigien, le caryotype est du type XO / XX : BERGADA ; WARREN ; et probablement VAGUE ; PHILIP (sexe chromatinien positif).

Enfin, les Turner mâles répondent en règle au caryotype XY. Cependant nous avons relevé 3 cas avec anomalies gonosomiques :

- ROSS-HOLLAND et coll. : XO / XY
- SHOEN : XO / XY / XY Y
- SOLOMON : x X iso / x X iso Y anormal.

II - LES DYSGENESIES GONADIQUES PURES

Si le terme consacré de "pures" est de HARNDEN et STEWART (1959), le mérite d'avoir isolé cette forme particulière et de l'avoir nettement séparée des dysgénésies gonadiques turnériennes revient sans conteste à HOFFENBERG et JACKSON (1957) : alors même que de nombreuses observations s'y rattachant avaient déjà été publiées (SELLHEIM : 1924 - MEYER : 1931 - VARNEY : 1942 - del CASTILLO : 1947 - SWYER : 1955 - GREENBLATT - HAUSER - KERKHOF - SUN : 1956).

La première observation française est celle de DECOURT - MICHARD - LOUCHART - DOUMIC (1956). L'étude des premiers caryotypes remonte à 1959 (HARNDEN) et 1960 (NETTER).

L'étude clinique des dysgénésies gonadiques pures doit insister d'emblée sur les deux signes négatifs qui caractérisent ce type par rapport aux dysgénésies gonadiques turnériennes : la taille est normale ou élevée ; le syndrome malformatif absent.

La taille : ici se distinguent en effet 2 groupes de malades :

+ les sujets à morphogramme normal : le tracé de la silhouette sur le diagramme DECOURT-DOUMIC "femme adulte" est harmonieux, proche de l'horizontale : la taille se situe entre 160 et 170 cms le plus souvent. Certaines observations concernent des tailles plus modestes : 155 (P. JACOBS : 2 cas - HADDAD - JONES), 156 (MALLET) ; il est prudent alors de n'affirmer le diagnostic que dans la concordance des données cliniques, biologiques (FSH) et si possible anatomiques, à plus forte raison lorsque le caryotype est X X (P. JACOBS : obs. n° 18).

+ les sujets à silhouette eunuchoïde : c'est parmi ces malades que l'on trouve les tailles les plus hautes, parfois supérieures à 180 cms (VARNEY ; COURT-BROWN), mais la silhouette objectivée par le morphogramme prend ici autant d'importance ; cet eunuchisme est souvent teinté d'une note androïde avec prédominance du diamètre bideltaïdien : dans les 38 observations colligées par BROGGER, 16 malades répondent à ce type.

L'absence de dystrophies. Il ne s'agit pas de refuser le diagnostic de dysgénésie gonadique pure pour deux ou trois naevi pigmentaires ou un discret cubitus valgus, mais on ne saurait trouver dans ce cadre les grandes malformations turnériennes classiques.

Lorsque des malformations sont notées il s'agit toujours d'équivalents mineurs, de discrètes ébauches : tel un ptérygium colli A minima dans un cas de BROGGER ou ce pseudo signe de Kosowicz de la récente publication d'AUBERT, cette dernière malade ayant par contre un vrai signe d'Archibald ; MALLET relève un spina bifida de L5.

Dans la certitude de l'absence de grandes dystrophies cutanées, sensorielles, squelettiques et viscérales, l'impression générale de femme normale - développement sexuel mis à part - que dégagent ces sujets doit compter certainement plus dans l'approche clinique du diagnostic que telle ou telle anomalie mineure, ces dernières n'ayant que l'intérêt de prouver la parenté nosologique plus ou moins lointaine de ces formes avec les dysgénésies gonadiques turnériennes.

L'insuffisance gonadique est donc le seul "signe positif" où les constatations rejoignent celles du syndrome de Turner :

- l'infantilisme génital est la règle, il est d'ailleurs d'autant plus frappant chez ces sujets, avec la présence d'une pilosité axillo-pubienne déficitaire ou sub normale, mais jamais nulle. On doit noter la particulière fréquence d'un clitoris volumineux (SWYER ; GREENBLATT ; ELLIOTT ; MILLER ; HARTOG).

- le développement mammaire est inexistant ou extrêmement léger.
- la présence de l'hypergonadotrophinurie est indispensable au diagnostic : son absence doit le faire fortement suspecter (JONES obs. 4).

On ne peut achever cette étude clinique sans signaler la particulière fréquence des formes familiales parmi les dysgénésies gonadiques pures :

- PERRAULT : 2 soeurs sourdes-muettes (1951)
- ELLIOTT : 3 soeurs (1959)
- BARR et CARR : une dysgénésie gonadique pure
un pseudo hermaphrodisme mâle chez deux
"soeurs" (1960)
- MILLER : une dysgénésie gonadique pure probable avec une
soeur de 180 cms avec aménorrhée primaire (1964)
- BROGGER : deux soeurs dont l'une avec gonocytomes bilatéraux
(1965)
- KINCH et PLUNCKETT : deux soeurs avec aménorrhée primaire
et streaks bilatéraux (1965).

L'étude anatomo-pathologique ne diffère en rien de ce qui a été dit au paragraphe du syndrome de Turner, l'histologie étant dans la

grande majorité des cas celle de l'aplasie gonadique avec peut-être la nuance d'une fréquence particulière de l'aplasie gonadique totale où plus aucune structure gonadique n'est décelable.

Certaines observations font état d'ovaires hypoplasiques avec follicules primaires (KERKHOFF ; HOFFENBERG) ou de structures tubulaires (GREENBLATT ; NETTER).

Les caryotypes dans les dysgénésies gonadiques pures

La constatation qui s'impose est celle de la fréquence des caryotypes "normaux" X X et X Y qui ne sont pas sans poser de difficiles problèmes physio-pathologiques et génétiques que nous n'aborderons pas ici.

Sur 44 dysgénésies gonadiques pures avec caryotypes, P. GUINET et M. Th. EYRAUD relèvent 20 constitutions X Y et 13 X X.

Les autres caryotypes concernent d'une part d'autres aberrations sans gonosome Y : altérations de structure de l'X du type délétion du bras long (P. JACOBS - NETTER) et diverses mosaïques où X O / X X domine nettement (SOHBAL - JONES₂ - FERGUSON-SMITH₅ - SERMENT₄) mais où l'on trouve aussi X O / X x délété (JONES) et X O / X X / X X X (CARR). D'autre part, quelques observations de mosaïque avec Y : X O / X Y (JUDGE) ou d'autres mosaïques plus complexes : X O / X Y / X Y Y (JONES).

III - LES DYSGENESIES GONADIQUES AVEC GONOCYTOMES

On comprend que là le diagnostic repose pratiquement uniquement sur l'histologie, l'étude biopsique ou nécropsique des deux gonades étant donc indispensables.

Sur le plan clinique on est conduit à distinguer deux groupes de malades :

- le premier concerne soit des syndromes de Turner, mais l'éventualité en est tout à fait exceptionnelle (DOMINGUEZ - ROBINSON), soit des observations de dysgénésie gonadique "masculinisante" (TETER), la plupart avec ambiguïté sexuelle (LEWIS - GOODLIN).

- le second concerne des dysgénésies gonadiques d'apparence pure avec taille élevée, clitoris souvent très développé, sans dystrophies.

L'étude que nous consacrons au chapitre du caryotype X Y, d'une part des différenciations gonadiques asymétriques, grandes dispensatrices des gonocytomes du premier groupe clinique ci-dessus décrits, et d'autre part des dysgénésies d'apparence pure avec gonocytomes, nous dispense ici de l'étude clinique et cytogénétique sur lesquelles nous reviendrons.

L'important est de situer à ce niveau la nature exacte des gonocytomes : à l'exclusion de toute autre tumeur maligne ou bénigne développée dans la sphère génitale et sans lien nosologique précis avec le caractère dysgénétique de la gonade, les gonocytomes ont pour caractéristique de se développer au dépend du tissu germinatif, un bien direct les rattachant au gonocyte primordial.

L'aspect histologique du processus a permis à TETER d'en distinguer quatre types :

- Gonocytome I : sa structure est la plus simple, puisque constituée uniquement d'une prolifération en foyers ou en cordons de cellules germinales (gonocytes). Séminome, dysgerminome, goniome sont des termes équivalents.

- Gonocytome II : sa structure est composée de deux types de cellule :

- + les cellules germinales : on doit pouvoir affirmer le caractère tumoral de leur prolifération.

- + les cellules des cordons sexuels ou cellules de SERTOLI-GRANULOSA : elles sont beaucoup plus petites et sombres que les précédentes et doivent être différenciées des lymphocytes (infiltrant souvent le tissu conjonctif dans les gonocytomes I) par leur taille plus grande, leur noyau "en carottes", des anomalies nucléaires.

- Gonocytome III : sa structure est la plus complexe, puisque formée de trois types cellulaires :

- + les deux types du gonocytome II ;

- + les cellules interstitielles de Leydig : leur taille est intermédiaire ; leur forme polyédrique et leurs granulations éosinophiles caractéristiques.

Le gonocytome III est parfois nommé "Gonadoblastome".

- Gonocytome IV : C'est un gonocytome I accompagné marginalement d'une prolifération de cellules leydigiennes.

Les gonocytomes I et III sont de très loin les plus fréquents.

CHAPITRE II

DYSGENESIE GONADIQUE ET GENETIQUE SEXUELLE

DYSGENESIE GONADIQUE ET GENETIQUE SEXUELLE

INTRODUCTION

L'apport de la génétique au diagnostic des dysgénésies gonadiques a été considérable.

En 1954, la découverte d'un sexe chromatinien paradoxal chez la plupart des malades turnériennes constituait la première contribution des techniques cytogénétiques à ce problème ; après 1959, la pratique des caryotypes venait bouleverser les données acquises au point de devenir le fondement du diagnostic prenant le pas sur l'anatomie-pathologique comme sur la clinique pour authentifier comme dysgénésies gonadiques certaines formes anatomo-cliniques qui en l'absence d'aberration chromosomique auraient échappé à ce cadre.

L'euploïdie, rencontrée dans un certain nombre de cas, pose de ce fait des problèmes physiopathologiques non encore résolus, comme nous le verrons.

En revanche, on peut également affirmer que l'étude anatomo-clinique des dysgénésies gonadiques participe à une meilleure connaissance de la physiologie des gonosomes : nous pensons ici -notamment- au rôle "testiculo-déterminant" du gonosome Y et à son influence manifeste sur l'éclosion des gonocytomes.

Au cours de ce chapitre nous aurons en vue d'abord les techniques que la génétique met à la disposition de l'endocrinologue ; puis nous considérerons les mécanismes physio-pathologiques de la constitution gonosomique ; enfin, nous parlerons de quelques applications pratiques en réservant ici une place spéciale au problème de l'autoimmunité -fréquente, et sans doute induite génétiquement- dans les dysgénésies gonadiques.

I - LES TECHNIQUES

Cette étude comprend, d'une part, celle des techniques cytogénétiques : recherche du sexe chromatinien, établissement du caryotype ; d'autre part, l'étude des dermatoglyphes palmaires ("palm-prints") : technique plus récente dont l'usage se répand rapidement actuellement.

1) LES TECHNIQUES CYTO-GENETIQUES

A - Le sexe chromatinien.

+ Historique. La découverte du dimorphisme sexuel des noyaux des cellules somatiques chez le mammifère est le mérite de BARR et BERTRAM (1949) qui travaillaient sur les neurones corticaux du chat : les femelles possèdent dans ces noyaux une petite masse de chromatine sphérique, bien individualisable, que l'on ne retrouve pas dans les noyaux des mâles.

Bientôt, cette constatation se généralise à de nombreuses espèces de mammifères jusques et y compris à l'homme où le fait fut authentifié de manière définitive par MOORE, GRAHAM et BARR (1953) qui usent de leur technique de recherche pour préciser le sexe réel des ambigus sexuels.

Dès l'année suivante, les constatations du sexe chromatinien négatif - du type "mâle" - chez les "femelles" turnériennes sont établies pratiquement simultanément par POLANI, LENNOX, HUNTER ; WILKINS, GRUMBACH, VAN WYCK ; L. DECOURT, SASSO, CHIORBOLI, FERNANDES.

+ Caractéristiques. La recherche du sexe chromatinien peut se faire dans n'importe quel tissu : en pratique, les frottis de muqueuse d'accès facile : buccale et vaginale, évitent la nécessité d'une biopsie et réalisent des étalements cytologiques favorables à la lecture ; le sang constitue aussi un champ d'étude classique : mais là le sexe chromatinien prend une autre apparence, au sein des polynucléaires, il constitue un appendice nucléaire, le plus souvent en baguette de tambour : DRUM-STICKS dont la recherche mérite une étude spéciale.

L'existence de cette masse chromatinienne est bien réelle : il ne peut s'agir d'un artéfact de fixation puisque la masse est visible dans les cellules vivantes.

Son apparence est celle d'une masse de chromatine hétéropycnotique, se détachant donc bien de l'ensemble chromatinien isopycnotique, très dense et homogène, accolée à la face interne de la membrane nucléaire : sa taille varie peu, elle est de l'ordre de $0,8 \times 1,1 \mu$ pour BARR.

Le nombre et l'aspect des corpuscules est sujet à des variations :

. Variation en nombre : BARR, KOSNOW, avaient noté la possibilité de sujets possédant deux masses chromatinienues ; depuis la connaissance des caryotypes on sait que le nombre des masses chromatinienues obéit à la loi suivante : si le nombre de gonosome X est n , le nombre de masses chromatinienues sera $n-1$. Cette loi est sujette à quelques exceptions dans les constitutions tétraploïdes où parfois la règle $n-1$ semble remplacée par une règle $n-2$: c'est ainsi que des femelles tétraploïdes XXXX ont été décrites comme ayant deux (KLINGER - REITALU) ou trois (CARR) masses chromatinienues.

. Variation en taille : il a été décrit des masses chromatinienues plus petites, d'autres nettement plus grandes que normalement : la pratique du caryotype permet de rattacher les premières à des délétions partielles, les secondes à des duplications des grands bras intéressant le gonosome X.

On connaît finalement, aujourd'hui, 7 variétés de corpuscule chromatinien (négatif - positif - petit - gros - double - triple - quadruple) : ces variétés associées à la classification en deux groupes de taille (plus et moins de 5 μ : 152 μ) ont permis à COURT-BROWN de proposer une classification rapide des aménorrhées primaires, à nos yeux dépourvue d'intérêt pratique, compte tenu de l'immense prépondérance des deux premières variétés par rapport au cinq suivantes.

Nature du corpuscule chromatinien. La masse chromatinienne a été longtemps considérée comme l'image de l'union - pendant l'interphase - de la partie hétéro-chromatique des deux gonosomes X. Mais dans cette hypothèse, il n'était pas pensable que l'on puisse rencontrer deux masses d'égale taille dans une constitution chromosomique XXX et trois, dans une constitution XXXX ; d'autre part, il eût été logique d'admettre la demi positivité - et non la négativité absolue - du sexe chromatinien mâle.

Depuis les remarquables travaux d'OHNO (microphotographie de mitoses de cellules hépatiques), il est certain que le corpuscule représente un seul chromosome X, restant inactif pendant l'interphase. On sait la confirmation totale et définitive que ces travaux ont reçu depuis la mise au point des auto-radiographies de mitoses dans des cultures de tissus marqués à la Thymidine tritiée (Thymidine ^3H) :

L'apport de cette Thymidine ^3H , 2 ou 3 heures avant le blocage à la colchicine, permet de mettre en évidence le retard à la synthèse de

l'A D N, nécessaire à sa duplication, du gonosome X dit "chaud" - parce que fortement chargé de Thymidine ^3H - qui se distingue ainsi nettement de l'autre gonosome et de tous les autosomes.

En suivant la mitose jusqu'à son terme on est arrivé à la certitude que ce "late-replicating X" représentait bien à lui seul le corpuscule chromatinien : X inactif dans la période de repos cellulaire, incapable de réaliser la synthèse de l'A R N messenger (FRENSTER - HSU).

Ces travaux modernes ont donc parfaitement étayé la thèse de M. LYON sur la dualité fonctionnelle des deux gonosomes X reconnue sur les seuls arguments de l'expérimentation animale, mais prouvant déjà qu'un seul X est fonctionnellement actif dans la cellule.

L'origine paternelle ou maternelle de l'X actif s'établit suivant les lois du hasard, mais c'est toujours l'X de même origine qui reste actif au fil des générations cellulaires. Lorsqu'il existe une altération de structure, l'X altéré représente l'X inactif, donc le corpuscule chromatinien.

Enfin, il faut bien insister sur le fait que les cellules germinales - quel qu'en soit le sexe - n'ont pas de gonosome inactif et sont donc dépourvues de corpuscule chromatinien.

+ Techniques.

Deux procédés de coloration sont utilisés de façon courante.

- la coloration à l'orcéine : on dilue un gramme d'orcéine dans 45 cc d'acide acétique glacial. Dix gouttes de cette solution mère sont mélangées à dix gouttes d'eau distillée. Une goutte de la solution ainsi obtenue est déposée sur l'étalement.

La lecture doit être immédiate, car la coloration s'atténue rapidement et les cellules ne sont pas préalablement fixées. L'inconvénient majeur réside en ce qu'une conservation des lames n'est pas possible.

- La coloration au cresyl-violet (BARR et WILKINS) : elle est précédée d'une fixation ; elle est définitive et permet la conservation indéfinie du frottis coloré entre lame et lamelle.

. Le colorant est une solution d'acétate de crésyl violet à 1 %.

. Le protocole est le suivant : une fois l'étalement sur lame du frottis buccal ou vaginal correctement réalisé, les lames sont plongées dans un mélange éther-alcool pour une durée minima d'une heure. Puis de rapides bains successifs - la lame étant simplement agitée à l'air quelques instants - la feront passer dans l'alcool à 70°, puis l'alcool à 50°, enfin dans deux bains d'eau distillée.

La lame est alors prête à subir la coloration : cinq minutes dans le cresyl violet à 1 %.

A la sortie, elle est plongée dans deux bains successifs d'alcool à 90° et enfin dans un bain d'alcool absolu.

Enfin, un séjour de quelques heures dans le xylol facilite la lecture en éclaircissant la préparation.

Après séchage, mise en place d'une lamelle sur une goutte de baume du Canada.

L'examen sous microscope comporte un temps de choix de la plage cellulaire, au faible grossissement, et un temps de lecture sous immersion.

Les causes d'erreur sont représentées par la présence de débris alimentaires, de germes colimorphes et d'artéfacts liés à la qualité des frottis (noyaux déformés et écrasés).

Le choix de la plage est important : étalement unicellulaire à noyau régulièrement ovalaire avec chromatine d'une couleur bleu-pâle homogène : ces conditions sont d'autant mieux réalisées que l'on s'éloigne du centre du frottis où la couche cellulaire est épaisse et les noyaux trop foncés.

Le sexe chromatinien féminin normal est caractérisé par la présence de corpuscules dans une proportion toujours supérieure à 10 % et qui peut atteindre 80 %. Chez l'homme normal on ne voit pas de "corps de BARR".

Il est intéressant d'évaluer le pourcentage de cellules "BARR positives" dans un frottis : une proportion faible par rapport aux chiffres obtenus habituellement (relativement variables avec les laboratoires) permet de suspecter une mosaïque chromosomique. Mais les frottis devraient alors être toujours de la même qualité (condition presque irréalisable) : on ne peut en effet comparer valablement plusieurs pourcentages que lorsqu'un nombre élevé et voisin de cellules ont été examinées valablement à chaque examen.

+ Les drum-sticks. La recherche des drum-sticks dans les polynucléaires mérite une mention spéciale : la valeur de cet appendice nucléaire en tant que révélateur du sexe génétique a été démontrée en 1954 par DAVIDSON et SMITH, confirmée ensuite par de nombreux auteurs : TOLKSDORF - LUERS - SUN.

Mise en doute au début, la signification commune des drum-sticks des polynucléaires et des corpuscules de BARR des autres cellules somatiques est une certitude actuellement acquise, malgré la différence apparente de taille et de forme sur les préparations fixées. A l'état vivant le corpuscule chromatinien des leucocytes est très voisin de l'aspect de celui des cellules épithéliales ; les coupes de tissus montrent que les corpuscules chromatiniens des cellules du tissu considéré et ceux des leucocytes visibles dans les vaisseaux de voisinage sont de même taille et la chromatine y a une structure parfaitement comparable ; enfin, des variations de nombre et de taille ont été signalées parallèlement à celles des corpuscules chromatiniens classiques (MAC LEAN - MITTWOCH - SPARKES).

Du point de vue technique le seul problème est celui de la qualité de l'étalement ; la coloration utilisée est la coloration panoptique classique de MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

Il n'en reste pas moins que la lecture des lames est difficile et demande un entraînement particulier à la reconnaissance des appendices nucléaires variés des polynucléaires en même temps qu'une grande rigueur d'interprétation (rien n'est plus nuisible pour l'homogénéité des résultats qu'un changement semestriel de lecteur !).

DAVIDSON et SMITH admettaient en 1954 la présence de drum-stick comme témoignant d'un sexe chromatinien féminin au-dessus de la proportion de 5 %, reconnaissant la difficulté provenant d'appendices nucléaires rencontrés chez des sujets masculins normaux et pratiquement impossibles à distinguer des drum-sticks vrais dont ils supposaient pourtant la spécificité sexuelle féminine absolue.

Après 7 années supplémentaires d'expérience, ils affirmaient en 1961 cette spécificité sexuelle attachée aux drum-sticks et procédaient à l'analyse fine de leurs constatations :

- le drum-stick vrai est un appendice nucléaire fait d'une tête de 1, 4 à 1, 6 μ , remplie d'une chromatine de même densité que celle du noyau, ménageant un espace clair le plus souvent à sa base, parfois à

son sommet. Sa forme est celle, typique, de la goutte d'eau. Cette tête est rattachée au noyau par un col allongé et fin.

- les causes d'erreur les plus fréquentes sont les suivantes :

. appendice de taille identique mais à extrémité aplatie donc de forme triangulaire, nettement distincte de la classique goutte d'eau ; la chromatine y est pâle et toujours désordonnée sans espace clair.

. Les appendices à "col épais" : il s'agit là, sans doute, d'artéfacts dûs à une "hernie" de membrane nucléaire au moment du frottis.

. les "nodules vides" ou "raquettes de tennis" : il s'agit du renflement vide de chromatine représentant une protusion isolée de la membrane nucléaire.

. les microlobes : appendices nucléaires de la taille requise mais reliés au reste du noyau par deux "manches" distincts.

. enfin, en cas de doute, la taille est un argument majeur : il ne faut pas hésiter de recourir aux mesures micrométriques.

- Une aide considérable est fournie par la présence de nodules sessiles à qui DAVIDSON et SMITH reconnaissent une spécificité presque aussi grande que celle des drum-sticks eux-mêmes : ils ne seront retenus comme tels que s'ils se détachent de l'extérieur de la circonférence générale du noyau et non dans sa concavité où leur spécificité est moins nette.

Leur aspect est exactement celui de drum-sticks privés de col.

Ainsi définis, le nombre minimum de drum-sticks relevés chez la femme normale est d'un pour 36, donc pratiquement 3 % ; chez l'homme - par définition - ce nombre est égal à 0.

L'important est que chaque laboratoire précise le degré de son expérience et si LINDSTEN confirme parfaitement l'expérience de DAVIDSON, à l'hôpital de l'Antiquaille nous en restons actuellement à la première expérience de ce dernier : le sexe chromatinien est considéré comme féminin au-dessus d'une proportion de 5 % de drum-sticks ; en-dessous de cette proportion, nous considérons l'examen comme compatible avec un sexe chromatinien négatif. Sans doute avons-nous encore quelques progrès à réaliser dans l'utilisation de cette technique...

B - Le caryotype.

+ Historique. La mise au point des techniques de cultures de tissus appliquées à l'étude des mitoses n'est pas aussi récente qu'on pourrait le penser puisqu'elle remonte à 1929 (KEMP) et 1934 (KROUTCHOV et BERLIN).

Les progrès décisifs permettant d'améliorer ces méthodes et de les adapter à l'étude du matériel chromosomique cellulaire sont dûs à TIJO et LEVAN (1956) qui furent avec FORD et HAMERTON les premiers à affirmer l'existence de 46 chromosomes chez l'homme. La plupart des techniques de culture actuelles sont dérivées de celle de MOORHEAD (1960).

Jusqu'alors les cytologistes - microarchéologues ! - fouillaient les coupes de tissu jusqu'à trouver une cellule en début de division, cherchant ensuite à en reconstituer plan par plan l'équipement chromosomique, par d'incessantes variations de mise au point, les éléments du caryotype étant tassés les uns sur les autres sur une faible surface.

Dans ces conditions difficiles WINIWARTER affirmait en 1912 l'existence de 46 autosomes + X chez l'homme et 46 autosomes + 2 X chez la femme ; le chiffre de 48 chromosomes dans les deux sexes était affirmé après la découverte du gonosome Y (PAINTER : 1921) et cette erreur admirable a eu force de loi pendant 35 ans !

+ Les facteurs de progrès. Les facteurs de progrès qui ont permis la foudroyante vulgarisation des techniques de caryotype depuis TIJO et LEVAN tiennent en trois points :

- l'utilisation de la colchicine. La colchicine ou son dérivé, la colcémide, inhibe la formation du fuseau : l'anaphase est donc bloquée et les cultures de tissus accumulent ainsi les figures métaphasiques, les plus propices à l'individualisation de chacun des chromosomes.

- L'intervention du choc hypotonique. C'est une découverte fortuite de HSU (1952), qui s'est révélée extrêmement précieuse pour la dispersion optimale des chromosomes prévenant ainsi leur tendance naturelle à l'enchevêtrement : sous l'effet d'une solution hypotonique le noyau gonfle rapidement (d'où l'image de "choc") provoquant l'éparpillement désiré ; sans que l'on puisse fournir d'explication valable, ce choc a le double avantage de favoriser l'association des chromosomes analogues (BARTON) et la présence fréquente à la périphérie de l'étalement des chromosomes 13 - 17 et 18 - 21 et Y (MILLER).

- La méthode de l'air chaud. Le séchage à la flamme de la lame sur laquelle on vient de réaliser l'étalement fixe les chromosomes sur un seul plan : l'avantage qu'on en tire n'est pas minime puisqu'ainsi sont rendues possibles les photographies à partir desquelles les chromosomes seront découpés et classés.

+ Les techniques. Elles sont celles -classiques- des cultures de tissu auxquelles sont combinées les trois techniques spécifiques de l'étude des chromosomes.

Elles sont complétées -après fixation- d'une hydrolyse acide destinée à débarrasser les préparations de tout fragment cytoplasmique chromophile. On procède alors à la coloration.

Les tissus qui s'offrent à l'établissement des caryotypes sont essentiellement le sang, la moelle, la peau et les aponévroses péri-musculaires.

"D'une façon générale, tout tissu prélevé stérilement est susceptible de donner lieu à des cultures utilisables". (LEJEUNE)

Nous décrivons rapidement la technique la plus courante qui concerne les leucocytes du sang circulant et nous passerons ensuite en revue les caractéristiques des autres techniques.

1° Le caryotype à partir du sang. Nous décrivons la microtechnique de de GROUCHY dérivée de celle de MOORHEAD. Il semble que les cellules donnant lieu à des divisions in vitro sont du type du petit lymphocyte (CASTERS : 1961).

* Le prélèvement du sang se fait au bout d'un doigt par vaccinostyle après une rigoureuse asepsie à l'éther-alcool : 4 gouttes sont ainsi prélevées dans une pipette Pasteur.

* Le milieu de culture. Il contient :

15 cc du milieu TC 199
3 cc de sérum humain de groupe AB
3 gouttes d'Héparine
4 gouttes de Phytohémagglutinine.

Les 4 gouttes de sang sont rejetées directement sur le milieu de culture. Dès lors vont se dérouler six étapes :

* La culture : Après agitation douce du mélange on porte le tube à l'étuve à 37° pendant 72 heures. Le milieu doit être privé de lumière.

* L'intervention de la colchicine : deux heures avant le terme de la culture (70e heure) on ajoute au milieu 2 cc de colchicine à 0,04 %.

* Le choc hypotonique : A la 72e heure le milieu est retiré de l'étuve et versé dans un tube à centrifuger conique ; on centrifuge 5 à 7 minutes à 1 000 tours. A l'issue on jette le surnageant et on garde le culot. Le culot est remis en suspension dans le "sérum choc" constitué d'un volume de sérum AB de cinq volumes d'eau distillée.

Dès lors on dispose de quatorze minutes au maximum :

on porte le tube 7 minutes à l'étuve à 37°
on centrifuge ensuite 5 minutes à 1 000 tours

l'ensemble des manipulations ne doit donc pas dépasser 2 minutes jusqu'à ce que - au sortir de la centrifugeuse - le surnageant du "sérum-choc" soit rejeté.

* Fixation. Elle se fait en deux temps :

- le culot issu de l'opération précédente est remis en suspension dans le FIXATIF I (CARNOY)

un volume d'acide acétique
trois volumes de chlorophorme
six volumes d'alcool éthylique absolu

Le tube est alors plongé 20 à 40 minutes dans l'eau glacée.

- Après une nouvelle opération de centrifugation - 5 minutes à 1 000 tours - on rejette le surnageant et on ajoute au culot le FIXATIF II :

un volume d'acide acétique
cinq volumes d'alcool absolu

Dès lors, les cellules sont fixées définitivement et on peut alors conserver le milieu hermétiquement bouché au réfrigérateur.

Le plus souvent l'opération se complète immédiatement par une centrifugation -5 minutes à 1 000 tours- en gardant à l'issue le minimum de surnageant.

* Étalement. Une pipette Pasteur permet d'aspirer -sans bulle d'air- le culot restant en solution dans la minime quantité de fixateur qu'on a laissée au contact.

Dans le même temps, les lames sont déposées sur un bloc de glace jusqu'à ce qu'elles soient recouvertes d'un minime film d'eau continu.

On laisse tomber sur le centre de chaque lame une goutte de culot fixée d'une hauteur de quelques centimètres : on obtient ainsi par les phénomènes de capillarité liés au film liquide un étalement aussi parfait que possible.

On réalise aussitôt un séchage sur flamme.

* Coloration.

- elle commence par une hydrolyse acide. Les lames sont plongées dans un bac à lame rempli d'une solution de C L H N/10. Le bac est porté six minutes à l'étuve à 70°. A l'issue, elles sont plongées dans un bac d'eau glacée.

- dans un second temps, elles sont plongées quinze minutes dans le bleu de Unna (solution à 30%).

Après séchage à l'air, elles sont rapidement passées au xylol et prêtes pour l'examen.

2° Le caryotype par les autres méthodes.

- Les cultures de tissu prélevé par biopsie.

1 - les précautions d'asepsie doivent être rigoureuses de bout en bout des opérations

2 - les cellules en division sont des fibroblastes du tissu conjonctif

3 - la culture nécessite un tube à culture de tissu avec évidement latéral protégé par une lamelle couvre objet

4 - le milieu de culture est spécial :

5 gouttes de sérum AB
5 gouttes de solution de Hank (antibiotiques)
2 gouttes d'extrait embryonnaire (oeufs de poule au 10e jour d'incubation).

On rajoute de l'extrait embryonnaire, 36 heures après l'apparition des premières couronnes de fibroblastes (4e à 6e jour).

5 - le principe de cette méthode des explants (fragment de tissu de 1 à 2 mm de côté) est le même que pour le sang, mais la colchicine n'est pas indispensable, car les mitoses sont extrêmement nombreuses facilitant l'observation spontanée des stades prométaphases.

6 - le résultat à obtenir est l'étalement de subcultures en couches monocellulaire.

- Les cultures de moelle

* on peut pratiquer des cultures à court terme sans agent mitogène extrinsèque : la culture se développe à partir du seul échantillon prélevé, ce qui élimine la possibilité d'une sélection in vitro.

Cette méthode est utilisée pour l'étude des leucémies.

* on peut pratiquer des cultures à moyen terme avec l'apport d'un milieu de culture :

sérum AB : 35 %
T C 199 : 60 %
extrait embryonnaire : 5 %

- Intérêt de ces méthodes.

Etant bien entendu que le caryotype de base est établi à partir des cultures de leucocytes du sang circulant, les cultures de moelle et de fibroblastes des différents tissus sont d'un intérêt capital :

* pour confirmer un caryotype nouveau ou inattendu trouvé dans le sang

* aider à la détection de mosaïques et en connaître le pourcentage.

Il est intéressant de noter ici que l'analyse statistique de la probabilité théorique de détection d'au moins une cellule "variante" en fonction du nombre de cellules examinées montre que l'identification (techniquement parfaite) de 16 mitoses fournit une excellente méthode de détection pour les mosaïques même faibles.

* enfin, dans un cadre de recherche, déterminer l'action d'agents physiques et chimiques sur la constitution chromosomique au cours de culture à long terme.

- La Thymidine ^3H . Nous ne rappelons pas ici le principe de la technique que nous avons signalé au paragraphe du sexe chromatinien.

Depuis TAYLOR (1957) l'emploi de la Thymidine ^3H s'est répandu : on sait qu'en cas d'euploïdie, un des deux gonosomes X se marque électivement par son retard à la synthèse de l'ADN (GERMAN) ; les isochromosomes X sont également toujours des chromosomes particulièrement "chauds" (MULDAL - LINDSTEN) ; enfin de nombreuses études ont eu trait au comportement des gonosomes X en cas d'aneuploïdie (MUKHERJEE - GRUMBACH).

2) LES DERMATOGLYPHES

L'étude des empreintes digitopalmaires, utilisée depuis longtemps par les services d'identité judiciaire, a trouvé son application biologique et médicale depuis la fin du XIX^{ème}. C'est à CUMMINS surtout, à R. TURPIN et J. LEJEUNE, à L. S. PENROSE, que l'on doit la technique très précise d'analyse des empreintes. Depuis la découverte de la trisomie 21 par R. TURPIN et J. LEJEUNE les études se sont étendues à toutes les aberrations chromosomiques et dans les dysgénésies gonadiques avec anomalie chromosomique, les modifications dermatoglyphiques sont actuellement bien connues.

* Dermatoglyphes palmaires.

- le pli palmaire unique est rare
- le triradius axial est en position intermédiaire t' sur une ou l'autre main. Sa ligne palmaire principale tend à se terminer dans le II^e espace interdigital et non dans le 1^{er}. De ce fait la ligne palmaire principale du triradius a est très verticale et se termine dans les secteurs 1 ou 2 de Cummins.
- les figures hypoténariennes sont plus fréquentes que normalement
- les lignes sous digitales descendent profondément dans la paume

ou, à l'inverse, sont très horizontales avec absence du triradius c.

- le triradius b est déporté vers le bord cubital, la distance ab en stries est donc augmentée :

Nous donnons les chiffres des distances ab exprimées en nombre de stries pour les deux mains d'après HOLT et LINDSTEN :

femmes normales :	$83,66 \pm 1,29$	DS : 9,15
hommes normaux :	$87,85 \pm 1,37$	DS : 8,56
Turner X O	$: 97,93 \pm 2,56$	DS : 13,82
Turner XO/XX	$: 97,67 \pm 2,33$	DS : 5,71

* Dermatoglyphes digitaux.

Il existe une diminution des arches et des boucles radiales (B.R) au profit des boucles cubitales (B.C) et des tourbillons. Il n'y a pas de tourbillon sur les pouces mais fréquemment un tourbillon "raquette" sur le IV et V e gauche. Les figures digitales sont très riches de stries et le compte total de stries digitales dépasse de beaucoup les chiffres observés chez les hommes et femmes de contrôle :

Nous donnons les chiffres de TRC (TOTAL RIDGE COUNT ou compte total de stries) pour les individus normaux et les syndromes de Turner, chiffres donnés par HOLT et LINDSTEN :

femmes normales :	$130,42 \pm 7,69$	DS : 54,38
hommes normaux :	$150,03 \pm 8,71$	DS : 54,32
Turner X O	$: 166,10 \pm 8,62$	DS : 46,57
Turner XO/XX	$: 178,17 \pm 12,68$	DS : 51,07

Le tableau I exprime nos résultats dans 12 observations.

TABLEAU : LES DERMATYGLYPHES

PAUMES										DOIGTS						
N° d'observation	caryotype	triradiusaxial		T11		a2		figure thénar		distance ab	arches	BR	BC	T	TRC	
		D	G	D	G	D	G	D	G							
1	XO	t	t'	0	+	0	0		0	109	0	1	7	2	109	
2	XO	t	t	0	0	0	0		0	105	0	0	7	3	167	
3	XO	0	t	0	0	0	0	+	0	89	0	0	8	2	150	
7	XO	t	t	0	0	0	0	+	0	90	0	0	5	5	120	
14	XO/XX	t	t	0	0	0	0	0	0	79	0	0	6	4	118	
15	XO/XX	t	tt''	+	+	+	+	+	0	79	0	2	7	1	149	
18	XO/XX	t	t	0	0	0	0	0	0	89	0	1	8	1	100	
21	X Y	t	t	0	0	0	0	0	0	68	0	0	4	6	169	
23	X X	t	t'	0	0	0	0	0	0	83	0	0	10	0	143	
29	X X	t	t	0	0	0	0	+	0	82	0	0	7	3	119	
33	X X	0	0	0	0	0	0	0	0	68	1	1	7	1	115	
36	X X	t''	tt''	0	0	0	0	+	0	77	0	1	3	6	120	

II - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CONSTITUTION GONOSOMIQUE

Il faut ici nettement distinguer - dans le cadre de l'étude des caryotypes dans les dysgénésies gonadiques - les aberrations chromosomiques, d'une part, les constitutions euploïdes, d'autre part.

1) Les aberrations chromosomiques. Elles peuvent se produire à 2 échelons :

- à l'échelon gamétique
- à l'échelon zygotique

Il s'y ajoute des anomalies de fécondation, rares, mais certaines : la fécondation d'un ovule à deux noyaux par deux spermatozoïdes X et Y est, en l'état actuel de nos connaissances, la seule explication possible au caryotype X X/ X Y.

Les anomalies gamétiques.

Elles concernent la méiose ; étape fondamentale de la constitution des gamètes dans les deux sexes.

a) la méiose normale. La méiose est caractérisée par la succession de deux divisions cytoplasmiques pour une seule division du matériel nucléaire : prenons, par exemple, la formation des gamètes femelles à partir des oogonies et ne considérons que le cas des gonosomes :

une première division cellulaire se prépare : au début de cette PROPHASE I (subphase zygotène) les deux gonosomes X de l'oocyte de premier ordre s'accolent intimement en même temps que chacun d'eux est divisé longitudinalement en deux chromatides qui ne restent solidaires qu'au niveau du centromère (subphase diplotène) : ainsi est réalisée la tétrade ; cette étape est capitale puisqu'à ce stade se font les échanges géniques entre les gonosomes d'origine paternelle et maternelle : il faut ici comprendre que les deux chromosomes X qui en résultent ne sont exactement identiques ni à l'un ni à l'autre des deux chromosomes X de la cellule souche.

Lors des deux phases suivantes : METAPHASE I et ANAPHASE I il se produit la "ségrégation fondamentale" (LEJEUNE) : chacune des deux chromatides d'un gonosome, toujours unies au niveau du centromère qui ne se divise pas, va gagner un pôle de la fibre fusoriale et prendre part à la formation de l'un des deux noyaux fils.

Il est clair que 2 N chromosomes au stade de l'oocyte de 1er ordre sont devenus N chromosomes (ou 2 n chromatides) au stade de l'oocyte de 2e ordre : on comprend ainsi que cette première division méiotique soit dite réductionnelle ou hétérotypique.

La division suivante est classique : équationnelle (homéotypique) : l'oocyte de 2e ordre donne naissance à 2 gamètes constituées chacune d'un gonosome : il a réparti ses 2 n chromatides entre ses deux cellules filles et finalement chaque gamète est doté de n chromatides "c'est-à-dire un lot complet de chromosomes propres à l'espèce, mais chacun un simple exemplaire" (LEJEUNE).

Chaque ovule est donc doté d'un gonosome X

		N			
		2 n			
X	T		X	n	N = chromosomes
	E	X			
	T		X	n	n = chromatides
X	R	X			
2 N	A		X	n	
4 n	D	N			
	E	2 n	X	n	
		D1	D2		

A chacun des deux stades de la méiose il existe donc une disjonction chromosomique : ce sont les défauts de disjonction au cours de la 1ère (D1) ou de la 2ème (D2) mitose qui sont à la base des aberrations chromosomiques gamétiques les plus courantes. D'autre part, à tout moment peut se produire une cassure chromosomique ou une division transversale réalisant des anomalies de structure d'ailleurs souvent combinées avec des non disjonctions.

b) les non disjonctions. Elles ont été reconnues par BRIDGES (1914).

Le mécanisme des non disjonctions, suivant qu'il s'applique à la 1ère division, à la 2ème, aux deux divisions successivement, permet de reconnaître la possibilité théorique maxima de 5 ovules et 9 spermatozoïdes différents :

+ Pour les ovules :

- . le processus normal aboutit à un ovule X
- . la non disjonction à la 1ère division fait passer les deux gonosomes dans la même cellule fille : les deux ovules formés sont XX et O.
- . la non disjonction à la 2ème division crée exactement le même type d'ovule : XX et O
- . la non disjonction répétée aux deux divisions successives crée donc en D1 : XX et O
et en D2 : XXX et X

Au maximum, on peut envisager qu'en D2 les quatre chromatides passent dans la même cellule et l'on obtient alors XXXX.

Les cinq types d'ovules sont donc : X - O - XX - XXX - XXXX

+ Pour les spermatozoïdes :

- . le processus normal aboutit à deux types de spermatozoïdes : X et Y
- . la non disjonction à la 1ère division donne les 2 spermatozoïdes : XY et O
- . la non disjonction à la 2ème division aboutit à deux nouveaux types de spermatozoïdes : XX et YY
- . la non disjonction répétée aux deux divisions successives crée donc à partir de spermatozoïdes X Y : XXY + Y ou XYY + X.

Au maximum on peut envisager que la 2ème non disjonction fasse passer les 4 chromatides dans la même cellule et l'on aurait ainsi un spermatozoïde XXYY.

Les neufs spermatozoïdes théoriquement possibles sont donc :
X - Y - O - XY - XX - YY - XXY - XYY - XXYY.

Nous empruntons à MILLER le tableau suivant qui montre les constitutions gonosomiques possibles à partir des gamètes normaux ou témoins d'une ou plusieurs non disjonction méiotique.

Tableau II : Les possibilités théoriques de zygotes issus de gamètes normaux et anormaux.

spermato- zoïdes	ovules X	O	XX	XXX	XXXX
X	XX	XO	XXX	XXXX	XXXXX
Y	XY	YO *	XXY	XXXY	XXXXY
O	XO	OO *	XX	XXX	XXXX
XY	XXY	XY	XXXY	XXXXXY	XXXXXXY *
XX	XXX	XX	XXXX	XXXXX	XXXXXX *
YY	XYY	YY *	XXYY	XXXY	XXXXYY *
XXY	XXXY	XXY	XXXXY	XXXXXY *	XXXXXXY *
XYY	XXYY	XYY	XXXY	XXXXXY *	XXXXXXY *
XXYY	XXXXY	XXYY	XXXXXY *	XXXXXXY *	XXXXXXYY *

* : caryotypes non encore observés ; probablement tous léthaux.

C - Les anomalies de structures.

Elles nous retiendront moins longtemps :

. La cassure chromosomique est relativement fréquente : elle survient essentiellement au moment de la méiose, beaucoup plus rare après la formation du zygote.

Elle a pour conséquence la perte du fragment privé du centromère : il en résulte un chromosome délété : cette délétion intéressant l'une ou l'autre des paires de bras ; ainsi pour le gonosome X on connaît des délétions du bras court (JACOBS - ASPILLAGA) et des délétions du bras long (COURT-BROWN - de GROUCHY).

S'ils sont de petite taille les deux fragments dépourvus du centromère peuvent se souder en anneau, forme qui se transmet au fil des générations cellulaires (LINDSTEN - LUERS).

. La division transversale. Ce terme peut prêter à confusion en ce sens que le centromère est indivisible ; lorsqu'il y a cassure au ras du centromère, les deux bras privés de ce dernier sont perdus ; les deux "survivants" se divisent longitudinalement en deux chromatides qui s'établissent symétriquement autour du centromère pour former un nouveau chromosome X : s'il s'agit des bras longs, on obtient alors un isochromosome X, grand chromosome médiocentrique pratiquement impossible à distinguer du n° 3. On en connaît actuellement une foule d'exemples.

Il faut noter enfin que le phénomène de translocation n'est pas connu au niveau des gonosomes.

Les anomalies zygotiques.

Si l'on peut exceptionnellement voir des anomalies de structure s'établir après la fécondation, les mécanismes qui priment ici, dans la physiopathologie des aberrations chromosomiques, sont la non-disjonction chromatidienne et la perte d'un élément : soit le chromosome en bloc, soit une des deux chromatides disjointes.

Il faut distinguer ici les anomalies de la 1ère mitose définitivement et intégralement transmissibles et les anomalies ultérieures qui sauvegardent l'existence d'un clone cellulaire normal.

Nous avons choisi de présenter un tableau des accidents mitotiques possibles survenant d'une part, sur les zygotes normaux XX et XY, d'autre part, sur deux zygotes pathologiques fréquents X O et x X iso

Tableau III : Anomalies de la constitution zygotique

ZYGOTE	Accidents de la 1ère mitose		Au-delà de la 1ère mitose		
	Perte d'un chromosome	non disjonction	perte d'un chromatide	perte d'un chromosome	non disjonction
XX	XO	XO/XXX	XO/XX	XO/XX	XO/XX/XXX
XY	XO	XO/XYY ou (Yo) XXY	XO/XY	XO/XY	XO/XY/XYY
XO	--	XX	XO	--	XO/XX
XX ₌₌ (isq)	XO	XO/XXX ₌₌ ou (X _o) XXX ₌₌	XO/XX ₌₌	XO/XX ₌₌	XO/XX ₌₌ /XXX ₌₌

2) Les caryotypes normaux

La coïncidence d'une dysgénésie gonadique authentifiée cliniquement et anatomiquement et d'une constitution chromosomique euploïde pose en fait les plus difficiles problèmes physio-pathologiques.

Plusieurs explications sont plausibles :

- L'aberration chromosomique existe : elle passe inaperçue :

. la pratique systématique des cultures de tissu gonadique se révèle de ce point de vue intéressante, témoin l'observation de SCHLEGEL (mosaïque testiculaire X O / X Y chez un sujet XY dans les autres tissus).

. des anomalies gonosomiques mineures : délétion à minima, translocation partielle peuvent facilement échapper dans l'état actuel des techniques.

. certains caryotypes normaux sont en fait d'anciennes mosaïques dont un clone pathologique s'est épuisé après l'embryogenèse.

. la disparition d'un clone fortement minoritaire dans une mosaïque peut être artificielle : liée aux techniques de culture : la comparaison des cultures du même échantillon de sang à quelques jours d'intervalle a pu montrer à MELLMAN une mosaïque devenue un caryotype euploïde par épuisement d'un clone dans la culture considérée.

- L'anomalie siège à l'échelon génique.

. Ce ou ces gènes anormaux peuvent être autosomiques et en position telle qu'ils exercent un effet répresseur sur un gène gonosomique : la présence de deux autosomes anormaux "marqueurs" des groupes C et G dans la famille des deux soeurs observées par COHEN et SHAW peut apporter un argument à l'actif de cette théorie ; de même, la fréquence particulière des formes familiales dans les dysgénésies gonadiques pures à formule euploïde.

. Mais ces gènes peuvent être plus simplement gonosomiques. HOFFENBERG et JACKSON ont imaginé la présence de 3 gènes sur le gonosome X : le premier S, induit le nanisme ; le deuxième I, l'infantilisme génital ; le troisième A, l'aspect somatique. Leur triple action a pour conséquence le syndrome de Turner typique. L'action de S + A représente le status de BONNEVIE-ULLRICH. De l'action isolée de I résulte le tableau de la dysgénésie gonadique pure.

Toute séduisante qu'elle paraisse, cette hypothèse est bien fragile car il est pu probable que l'ensemble malformatif turnérien ne soit pas sous la dépendance d'un seul et même facteur génétique.

On peut cependant concevoir que, dans le cas de dysgénésie gonadique pure, un phénomène d'épistasie cache l'action des gènes gouvernant la taille et les dysmorphies turnériennes.

- L'aplasie gonadique n'est pas d'origine génétique : l'ébauche gonadique a été détruite.

Sans préjuger de la cause toxique, infectieuse, physique, on se trouve là dans les conditions des célèbres expériences de JOST sur l'embryon de lapin : quelque soit le sexe génétique, la castration embryonnaire conduit à l'habitus féminin.

III - QUELQUES APPLICATIONS PRATIQUES

1) Recherche de l'origine du gonosome X.

.Le gonosome X est un des chromosomes les mieux connus du point de vue de sa constitution génique : ces gènes situés sur le chromosome X servent de marqueurs pour déterminer l'origine maternelle ou paternelle de l'X dans les clones X O.

Théoriquement, la proportion de gamètes féminins X par rapport aux gamètes masculins de même nature est de 2/1. En réalité, les travaux à ce jour concourent à démontrer la grande prédominance de l'origine MATERNELLE du gonosome X - donc le défaut PATERNEL de disjonction méiotique - dans une proportion de cas sans commune mesure avec la proportion théorique 2/1.

- La cécité aux couleurs est un gène récessif lié au gonosome X. Après que POLANI ait montré que les turnériennes se comportaient comme des héli-zygotes pour ce gène : avec une fréquence de la cécité aux couleurs pratiquement analogue à la fréquence normale chez les mâles, LINDSTEN par la recherche du phénomène chez les ascendants de 7 turnériennes parvient à prouver six fois l'origine maternelle de l'X.

- Le groupe sanguin Xg est un gène lié au gonosome X, très répandu : l'allèle Xg (a+) est présent chez 89 % des femmes et 63 % des hommes.

Dans une série de 56 études de malades turnériennes et de leurs parents, LINDSTEN peut prouver l'origine maternelle de l'X dans 20 cas ; 35 fois aucune conclusion valable ne peut être tirée ; dans un seul cas l'origine paternelle est établie.

- L'activité enzymatique de la G. 6. P. D. est également contrôlée par un gène situé sur le gonosome X ainsi que son allèle anormal.

GARTHER - VULLO et GANDINI d'une part, NANCE et UCHIDA d'autre part, ont démontré l'origine maternelle de l'X de leurs malades par cette méthode.

- La myopathie de DUCHENNE est également induite génétiquement à partir du gonosome X, mais les observations sont ici insuffisantes (WALTON)

2) Progrès dans la connaissance des cartes gonosomiques.

A partir du caryotype l'étude des malades porteurs de dysgénésie gonadique contribue à faire progresser nos connaissances en matière de carte gonosomique. Nous voulons en donner deux exemples :

- LINDSTEN, en étudiant le groupe sanguin Xg et la cécité aux couleurs d'une malade XO/x X iso et de ses parents prouve d'abord l'origine paternelle du chromosome anormal et suggère fortement ensuite que ces deux gènes considérés ont leur locus au niveau des bras courts du chromosome X.

- Le caryotype X xd lorsque la délétion porte sur les bras courts réalise un nanisme turnérien. Le caryotype X xd, lorsque la délétion intéresse les bras longs, se voit chez des malades de taille normale : ceci conduit à penser qu'un gène gouvernant la taille se trouve au niveau des bras courts de l'X.

Fait qui semble confirmé par la petite taille des malades porteurs d'isochromosome X pour les bras longs : ce type d'anomalie avec caryotype x X iso correspond à une trisomie des bras longs et à une monosomie, c'est-à-dire un déficit quantitatif notoire, pour les bras courts.

3) Le problème de l'autoimmunité.

Il peut paraître curieux de situer dans un chapitre consacré à des problèmes de génétique sexuelle des considérations sur l'autoimmunité.

En réalité, les rapports de l'autoimmunité et des aberrations chromosomiques constituent un problème actuellement largement débattu. Bien que toutes sortes d'auto-anticorps aient été examinés, la recherche des auto-anticorps thyroïdiens sert le plus souvent de moyen de dépistage.

Les questions posées sont les suivantes :

1° les phénomènes d'autoimmunité sont-ils particulièrement fréquents chez les malades porteurs d'aberration chromosomique ?

2° si tel est bien le cas, faut-il y voir une cause ou une conséquence de l'anomalie du caryotype ou enfin doit-on penser que ces deux facteurs sont sous la dépendance d'un troisième ?

A la première question les travaux de SPARKS et MOTULSKI (1962) : 2 Turner x X iso avec maladie d'Hashimoto, très riche en auto-anticorps thyroïdiens - GRUMBACH et MORICHIMA (1963) : auto-immunité certaine chez une malade XO/XX/XXX - ENGEL et FORBES (1963) : II cas avec auto-anticorps thyroïdiens très positifs sur 22 dysgénésies gonadiques avec caryotypes variés - VALLOTON et FORBES (1967) : 23 cas très positifs sur 45 dysgénésies gonadiques avec caryotypes variés...

... font répondre affirmativement en apportant l'importante correction suivante : autoimmunité et aberration chromosomique sont deux phénomènes très souvent liés EN MATIERE DE DYSGENESIE GONADIQUE TURNERIENNE.

En effet, FIALKOW (1964), DAY et WRIGHT (1964), VALLOTON et FORBES (1967) ne trouvent aucune incidence particulière de l'auto-immunité en matière d'aberration chromosomique d'autre nature : syndrome triplo X - dysgonosomies mâles.

A la deuxième question le travail récent de VALLOTON et FORBES apporte des éléments de réponse valables sinon définitifs. D'une part, si les constatations de SPARKES concernant l'isochromosome sont confirmées (4 cas positifs sur 6 x X iso) il n'existe aucun lien étroit entre l'autoimmunité thyroïdienne et tel ou tel caryotype, encore que la constitution haplo X classique soit richement représentée. Voici leurs résultats :

12 XO + / 17 - 4 x X iso + / 6 - 1 XO/ x X iso + / 4
3 XO/XY + / 4 - 1 XX + / 4
2 "chromatine négative" + / 4.

D'autre part, l'étude de la transmission héréditaire ne permet en aucun cas de faire un rapprochement entre la transmission de l'auto-immunité et celle de l'aberration chromosomique.

- Dans les 17 familles où le père et la mère ont été étudiés, leur caryotype est toujours normal.

- Sept fois des auto-anticorps ont été décelés chez la mère.

Quatre fois des auto-anticorps ont été décelés chez le père.

Une fois des auto-anticorps ont été décelés chez le père et la mère.

On ne voit donc pas à priori de différence de responsabilité héréditaire bien nette alors qu'on sait la grande prédominance des aberrations chromosomiques d'origine paternelle puisque dans le caryotype X O - nous l'avons vu - l'X est dix à vingt fois plus souvent d'origine maternelle,

Il semblerait au contraire que la double incidence paternelle et maternelle de l'autoimmunité soit aussi compatible avec un mécanisme héréditaire autosomique sur le mode récessif qu'avec une hérédité liée au gonosome X.

Le débat reste ouvert et le problème est loin d'être résolu. Deux notions cependant semblent acquises.

* un lien électif entre auto-immunité et dysgénésie gonadique existe

* ce lien n'est pas l'apanage d'un caryotype particulier et sa nature (cause ? conséquence ? dépendance commune ?) n'est pas élucidée.

Nous terminerons en présentant notre courte expérience en la matière dans le tableau suivant.

Les anti-corps ont été recherchés par la méthode d'immunofluorescence :

- l'antigène est du tissu thyroïdien de singe
- les sérums des malades sont dilués au 1/10 - 1/30 - 1/100 - 1/1000.
- la conjugué est un sérum de lapin antigammaglobuline humaine conjugué à de l'isothiocyanate de fluoresceine.
- On recherche ainsi les anticorps anticolloïdes (résultat positif au 1/10) et antiépithélium (résultat positif au 1/30)

Tableau IV : Recherche de l'autoimmunité thyroïdienne

Observations	Caryotype	Résultats		Interprétation
		colloïde	épithélium	
1	XO	1/30	O	+
7	XO	O	1/30	+
14	XO/XX	O	1/30	+
15	XO/XX	O	1/30	+
18	XO/XX	O	1/10	-
19	XO/XX	O	O	-
29 *	XX	O	O	-
35 *	XX	O	O	-

* les observations 29 et 35 ne sont pas des dysgénésies gonadiques.

Dans 6 observations de dysgénésie gonadique turnérienne authentique, nous avons obtenu 4 résultats positifs (toujours à un taux faible) et 2 résultats négatifs.

CHAPITRE III

LE CARYOTYPE XO

LE CARYOTYPE X O

INTRODUCTION

Notre propos au cours de ce chapitre est de présenter nos 11 observations concernant le caryotype X O en confrontant les données que nous en avons recueilli avec celles qui nous sont fournies dans l'abondante littérature se rapportant à ce sujet.

Depuis 1959, année qui a vu FORD et ses collaborateurs établir pour la première fois une telle formule gonosomique chez une malade Turnérienne, la caryotype X O s'avère - et de très loin - l'aberration chromosomique la plus fréquente dans le cadre des dysgénésies gonadiques. Certes, les progrès réalisés dans les techniques cytogénétiques, en particulier la mise au point des cultures de tissus, mettent progressivement l'accent sur la fréquence des mosaïques et des aberrations de structure, mais la formule haplo X reste aujourd'hui le caryotype le plus habituel dans les grandes statistiques publiées.

Tous les auteurs mettent l'accent sur l'impuissance où l'on est de réaliser une stricte corrélation entre le syndrome clinique, l'état anatomique des ébauches gonadiques et les données cytogénétiques : un caryotype peut être commun non seulement à différentes formes cliniques mais encore à des états pathologiques nosologiquement distincts ; deux bandelettes fibreuses analogues à l'oeil de l'anatomo-pathologiste peuvent appartenir, l'une à une naine Turnérienne, l'autre, à une femme de grande taille et d'apparence quasi normale ; il n'est pas jusqu'à des jumeaux monozygotes et porteurs de dysgénésie gonadique chez qui l'on n'ait découvert une discordance cytogénétique (TURPIN et coll. 1961, RUSSEL et coll. 1966). Et cependant, s'il est un cas où la triple corrélation clinique, anatomique et génétique est réalisée dans la grande majorité des observations, c'est bien celui du syndrome de Turner avec "streak" gonadique et caryotype X O.

Tableau V : Les observations X 0

observations	âge des parents	âge 1ère consultation	âge statural	âge osseux	envergure	O . G . E.
1	Père : 48 Mère : 44	21 1/2 ans	144 cm 11 1/2	13	148	infantils vulve verticale clitoris +
2	Père : 31 Mère : 29	17 ans	142,5 cm 11 1/2	11 1/2	151	infantils clitoris +
3	Père : 29 Mère : 38	19 ans	141,5 cm 11	13	139	infantils
4	Père : 40 7° / 7 Mère : 40	18 ans	141 cm 11	14 1/2	142	infantils vulve verticale pas de pigmentation
5		23 ans	138 cm 10 1/2		145	infantils
6		17 ans	138 cm 10 3/4		142	infantils
7	Père : 31 Mère : 26	20 ans	139 cm 11	13 1/2	142	infantils
8		11 1/2 ans	117 cm 6 1/2		113	infantils normal
9	Père : 40 Mère : 37	14 ans	129 cm 9		136	
10		18 ans	148 1/2 12 1/2	13 1/2	150	infantils
11		17 ans	136 1/2 10 1/2		142	

seins	pilosité	aménor- rhée 1ère	dystrophies	F S H	chromatine drum-sticks	dermatoglyphes	caryo- type
0	A0 P0	oui	Naevi Implantation basse des che- veux - Hypertelorisme Archibald + Kosowicz ++ ostéoporose anomalie pulm. épiphysite dorsale	160	-- ----- 2 %	très pathologique	X 0
0	A0 P1	oui	Naevi papillomes dystrophies phalanges 1er méta. Kosowicz +	160	-- ----- 5 %	très pathologique	X 0
adipo- mastie	A1 P1	oui	Naevi lichen-plan voûte ogivale thorax bouclier Madelung ++ Kosowicz ++ ptosis strabisme	entre 80 et 180	-- 2 %	pathologique	X 0
0	A0 P3	oui	Naevi taches café au lait Pt. Coli à minima thorax bouclier ; cubitus valgus Kosowicz ++ Anomalie L5 ostéoporose	80	--		X 0
0	A3 P3	oui	Naevi ostéoporose Archibald ++ ptosis ophtalmoplegie externe	entre 80 et 160			X 0
0 pigmen- tation	A2 P2	oui	Naevi brièveté du cou ostéoporose Archibald Kosowicz + coelioscopie : 2 streak	160			X 0
+ iatro- gène	A1 P1	oui	Anomalie L5 ; petit goître Pt. coli aminima ; Kosowicz + malforma. mandibules, dentaires thorax bouclier ; cubitus valgus	160	-- ----- 2 %	pathologique	X 0
0 pour	A0 P0 l'âge	oui	Naevi cou court implantation basse cheveux malformations dentaires				X 0
0	A0 P0	oui	oedème à la naissance pieds creux ; cou court scoliose dorsale implantation basse cheveux Archibald + Kosowicz ++	160	-- ----- 0,5 %		X 0
0	A1 P2	oui	voûte ogivale épiphysite dorso-lombaire brièveté cubitus ; ostéopo- rose Kosowicz +	80 160	--		X 0
++	A2 P2	non : réglée 8 à 10 fois en 2 ans	Naevi Archibald +				X 0

On ne peut contester en effet que la formule haplo X est relativement univoque : aucun autre caryotype dans aucune autre forme clinique de dysgénésie gonadique ne correspond aussi souvent au même phénotype clinique et au même état anatomique des gonades.

Cette majorité n'est pas absolue et parmi les caryotypes X O on trouve assez de disparité anatomo-clinique pour enrichir les formes "féminisantes" et "masculinisantes" de l'affection encore que pour ces dernières, la certitude ou la haute suspicion de la présence de tissu testiculaire doit faire considérer avec réserve la formule haplo X et rechercher avec soin une mosaïque contenant le chromosome Y.

Le syndrome de Turner typique avec nanisme, riche contexte malformatif, infantilisme génital, aménorrhée primaire, hypergonadotrophinurie, et enfin dysgénésie gonadique, relève donc essentiellement du caryotype X O et ceci à un point tel, que nombre d'auteurs désirent voir limiter le terme "syndrome de Turner" aux seuls cas où le caryotype X O est prouvé. Nous ne les suivons pas dans cette intransigeance, bien persuadé pourtant que plus une malade est typiquement turnérienne, plus il est probable qu'elle soit X O. En confirmation de ces faits : l'une des sept malades incluses dans la publication princeps de Turner s'est prêté depuis à un examen du caryotype qui s'est révélé être X O.

ANALYSE DU SYNDROME DE TURNER X O

Nous rapportons 11 observations de caryotype X O : Tableau V.

LA FREQUENCE de ce caryotype au sein des grandes statistiques rapportées à ce jour varie essentiellement du fait que certaines concernent uniquement les dysgénésies gonadiques turnériennes, les autres concernant l'ensemble de la question.

La plus grosse statistique générale est celle de COURT-BROWN et coll. : le caryotype X O avec 38 observations sur un total de 69 y représentent 55 % des cas.

- les deux autres grandes statistiques concernent le syndrome de Turner :

+ celle de LINDSTEN, exhaustive quant à l'ampleur des études dont les observations ont été l'objet, concerne 35 X O sur 57 sujets, soit 61,5 % des cas.

+ celle de LAMY et coll., 46 X O sur 59 sujets, soit 78 %

des cas : elle réunit le plus grand nombre de caryotypes haplo X.

Les autres statistiques sont quantitativement moins importantes :

+ de la CHAPELLE trouve 10 X O parmi 23 dysgénésies gonadiques : 43,5 %

+ PIERSON et GILGENKRANTZ : 10 sur 25, soit 40 %

+ P. JACOBS : 6 sur 15, soit aussi 40 %.

Notre propre statistique se rapproche de ces pourcentages.

D'autres publications sont intéressantes mais soit qu'elles aient pour base d'étude génétique la seule recherche du sexe chromatinien (HADDAD et WILKINS ; PITIS et STANESCO), soit que tous les malades n'aient pas bénéficié d'un caryotype (VAGUE), soit que leur importance quantitative soit limitée (QUINODOZ 4 X O pour 6 observations) elles sont moins précieuses pour notre étude.

L'AGE DES PARENTS. Rang dans la fratrie. Les aberrations autosomiques se rencontrent avec une fréquence toute particulière parmi les enfants de parents âgés, occupant le plus souvent un rang tardif de naissance dans les familles nombreuses.

Cette constatation n'est pas retrouvée le plus souvent lorsqu'il s'agit d'aberration gonosomique.

LENZ, en 1959, BOYER, deux ans plus tard, LINDSTEN, en 1963, enfin, LAMY, en 1965, ne trouvent pas de différence significative entre l'âge des parents de turnériennes et une population témoin de parents. A cet égard la statistique de LEMLI (1963) qui ne comporte que des Turner X O (25 cas) est significative : l'âge moyen des mères étant de 26 ans, celui des pères de 30 ans ; parmi les 35 X O de LINDSTEN, l'âge de la mère est toujours inférieur à 40 ans et n'excède 35 ans que dans six cas.

Notre expérience ne concerne que six observations : deux fois l'âge du père et de la mère excédait 40 ans à la naissance. L'âge moyen des mères est plus élevé que ceux ci-dessus exposés : il s'élève à presque 36 ans.

Le rang dans la fratrie est un facteur qui n'est pas étudié systématiquement : LINDSTEN, parmi les 35 X O, note un 7ème enfant d'une famille de dix (obs. n° 11), les autres occupent au maximum le 4ème

rang ; à dix huit reprises la malade est l'aînée de la famille ; LENZ avait déjà remarqué la fréquence des "turnériennes" parmi les premiers nés.

Parmi nos malades X 0 l'observation n° 4 concerne une 7ème enfant, dernière-née.

L'AGE DES MALADES, au moment de leur première consultation, varie dans une large mesure : on peut schématiser le recrutement des dysgénésies gonadiques turnériennes en deux classes :

- un recrutement pédiatrique où le syndrome malformatif domine la scène alertant parents et médecins dès les premières années de la vie, parfois dès la naissance lorsqu'il existe un status type BONNEVIE-ULLRICH ou une malformation rapidement léthale (2 Turner X 0 découverts à l'autopsie après respectivement 48 heures et 13 jours de vie dans la statistique de COURT-BROWN et coll.).

- un recrutement gynécologique et endocrinologique concernant des malades de 13 à 20 ans que l'on amène pour déficit statural de plus en plus évident, une absence de puberté avec aménorrhée primaire.

Notre expérience se limite à cette deuxième catégorie ; parmi nos 11 X 0 la plus jeune avait 11 ans 1/2 à la première consultation, une autre avait 14 ans ; les sept autres malades s'étagaient entre 17 et 23 ans.

LA TAILLE ET LA NOTION D'AGE STATURAL ont une importance vraiment fondamentale parmi les traits cliniques qui caractérisent le caryotype haplo X.

Partie intégrante du syndrome malformatif le retard de croissance est classiquement présent dès la naissance (poids moyen à la naissance, statistique LAMY : 27 X 0 2780 grs - 45 cms ; témoins 3208 grs - 50 cms), mais il reste longtemps relativement modeste et parallèle à la courbe de croissance d'une population témoin. ALMQUIST a montré, à partir de l'étude précise de la courbe de croissance de 22 turnériennes que le retard était net dans 100 % des cas à partir de la 5ème année. L'écart se creuse nettement à la période des 10-11èmes années et le plateau de la taille définitive est atteint à des âges variables ; entre 15 ans et 24 ans pour les 22 cas considérés. A ce niveau, l'ensemble des courbes de croissance s'inscrit en dessous de la 3ème déviation standard de la taille moyenne des femmes Suédoises adultes, ce qui correspond à un déficit statural considérable : représentant en moyenne un retard de 40 % par rapport à l'âge chronologique.

Nos 11 observations rendent bien compte de ce déficit statural considérable : la plus grande de nos malades mesure 148,5 cm ; en excluant la plus jeune (obs. n° 8 : âge légal : 11 ans 1/2, taille : 117 cms, âge statural : 6 ans 1/2) l'âge statural de nos malades varie de 9 à 12 ans 1/2 pour des âges chronologiques allant de 14 à 23 ans. Si l'on considère que la taille définitive d'une jeune fille normale est atteinte au plus tard à 18 ans, on arrive à un retard statural variant dans notre série : de 5 ans (obs. 8 et 9 : les deux cas les plus jeunes) à plus de 7 ans (obs. n° 5, âge chronologique adulte - âge statural : 10 ans 8 mois); ces chiffres correspondent bien à des retards de l'ordre de 40 % par rapport à l'âge chronologique, confirmant les travaux d'ALMQVIST et LINDSTEN.

Le nanisme est sans aucun doute le caractère le plus partagé des caryotypes X 0 : classiquement et à juste titre la taille limite admise pour une première approche du diagnostic est de 150 cms ; effectivement les Turner haplo X supérieurs à cette taille sont l'exception : les deux plus grandes authentiques turnériennes X 0, à notre connaissance, sont celles de LINDSTEN : 1,55 m (obs. n° 27) et de QUINODOZ : 1,54 m.

L'AGE OSSEUX : il existe parmi les travaux se rapportant à ce sujet une certaine discordance.

L'unanimité se fait dans l'affirmation qu'un âge osseux sensiblement en avance sur l'âge chronologique est une preuve toujours confirmée d'oestrogénothérapie antécédente. Mais le désaccord réside dans l'évaluation de l'âge osseux des malades indemnes de toute thérapeutique hormonale.

- Pour LINDSTEN, confirmé par ALMQVIST : l'âge osseux des dysgénésies gonadiques turnériennes s'inscrit dans la grande majorité des cas dans le voisinage immédiat de la normale pour l'âge considéré.

Voici quels sont ces résultats pour 35 X 0 : pas de notation : 4 - âge osseux normal : 23 - âge osseux avancé : 1 (+ 1 ans ; oestrogénothérapie) - âge osseux retardé : 7 (- 1 à - 3 ans.

- TANNER et PRADER (1959) comparent les âges osseux de 19 turnériennes colligées à Baltimore (1 à 17 ans) et ceux de 8 turnériennes de Londres (1 à 14 ans) : il trouvent respectivement un retard de 5 % dans le 1er groupe, de 18 % dans le 2ème groupe ; ils concluent que l'âge osseux est discrètement retardé dans le syndrome de Turner.

- ACHESON et ZAMPA (1961) font étudier sur les tables de

Greulich et Pyle par deux observateurs différents l'âge osseux d'une série de turnériennes choisies de 12 à 27 ans : ils prouvent ainsi qu'à l'instar du déficit statural, le défaut de la maturation squelettique se creuse dans la phase pubertaire. En effet leurs résultats sont en faveur d'un déficit marqué : retard osseux "moyen" de 5, 8 ans pour le 1er observateur, de 4, 3 ans pour le second.

- Nous avons pu calculer les âges osseux, sur les tables de Greulich et Pyle chez 6 de nos turnériennes X 0 : nous obtenons dans les six cas des âges osseux nettement retardés en accord avec le travail d'ACHESON : notre recrutement correspondant d'ailleurs à la même échelle d'âge chronologique.

Voici nos résultats :

Tableau VI : Âges osseux dans 6 cas X 0 non traités

N° observations	Age chronologique	Age statural	Age osseux
1	adulte (21 1/2	11 1/2	13
2	17 ans	11 1/2	11 1/2
3	adulte (19)	11	13
4	adulte (18)	11	14 1/2
7	adulte (20)	11	13 1/2
10	adulte (18)	12 1/2	13 1/2

On voit qu'il existe 5 cas avec retard important, intermédiaire entre l'âge statural et l'âge chronologique, et 1 cas avec défaut profond de maturation squelettique, celle-ci correspondant à l'âge statural.

LA SILHOUETTE TURNERIEENNE. Avant d'aborder l'étude analytique du syndrome malformatif, nous voudrions dire un mot de la silhouette turnérienne adulte : la nanisme est bien sûr le trait fondamental des dysgénésies gonadiques turnériennes, à plus forte raison lorsque le caryotype est l'habituel haplo X. Deux traits caractéristiques peuvent se remarquer d'emblée lorsqu'on examine les malades nues : - la brièveté du cou accentuant l'impression de nanisme : la tête est enfoncée dans les épaules.

- la morphologie androïde rarement absente avec thorax large et prédominance presque toujours nette du diamètre bideltôïdien sur le diamètre bi-trochantérien. L'ensemble participe à l'aspect le plus typique du morphogramme DECOURT-DEJONCQ "Femme-Adulte" avec un tracé à concavité tournée vers le bas.

Enfin, c'est à dessein, que nous avons fait figurer l'envergure des malades sur le tableau V, car si le plus souvent le développement des membres est en harmonie avec la stature, il existe dans un pourcentage non négligeable de cas une note macroskèle évidente avec -notamment- une envergure surpassant la taille de 5 cms et plus. Nous retrouvons ce fait quatre fois parmi nos X 0 :

N° observations	Taille	Envergure
2	142,5	151
5	138	145
9	129	136
11	136,5	142

LINDSTEN le note six fois sur 31 X 0 (obs. n° 19 : taille : 151, envergure : 169 cms !) ; COURT-BROWN le note 12 fois sur 19 X 0 de 16 ans et plus (obs. 169/60, taille : 146, envergure : 164 !).

LE SYNDROME POLYMALFORMATIF

1° Les anomalies du faciès et du revêtement cutané.

Nous voulons classer là les malformations immédiatement visibles, accessibles au simple examen clinique ; et nous distinguons :

- a) les anomalies du cou :
ptérygium colli, brièveté du cou, implantation basse des cheveux
- b) les anomalies de nature stomatologique :
dystrophie mandibulaire, dentaire et palatine
- c) les anomalies du regard :
strabisme, ptosis...

d) les anomalies cutanées :

naevi, dystrophies diverses, oedèmes congénitaux.

e) nous classons ici parce qu'apprécié par la simple inspection, le signe du thorax en bouclier.

Nous ajoutons aussitôt que cette liste n'est pas exhaustive et que des dystrophies bien classiques ne sont jamais mentionnées dans nos observations, soit qu'elles aient fait effectivement défaut, soit qu'elles n'aient pas été recherchées assez systématiquement : nous voulons citer essentiellement ici :

- les malformations des oreilles (implantation basse, vaste pavillon mal ourlé, aspect "décollé")
- les malformations des ongles : hypoplasiques, concaves à insertion profonde, à bout carré.

a) Les anomalies du cou

Le ptérygium colli, constitué de deux replis cutanés et aponévrotiques tendus de chaque côté de la mastoïde et l'acromion est l'anomalie la plus caractéristique par l'aspect de sphinx qu'elle confère au sujet vu de dos. Tel quel le ptérygium colli semble un signe particulièrement fréquent dans les dysgénésies gonadiques turnériennes et au premier chef dans les Turner X 0 : LEMLI le note dans 52 % des cas, LAMY dans 51 %, LINDSTEN dans 43 %, COURT-BROWN dans 58 %. Les grandes statistiques sans caryotype fournissent des pourcentages du même ordre : PITIS : 40 %, HADDAD : 49 %. QUINODOZ trouve 3 ptérygium colli typiques sur ses 4 X O P. JACOBS, 4 parmi ses 6 sujets X 0.

Conformément à l'expérience de de la CHAPELLE qui, parmi ses 22 dysgénésies gonadiques turnériennes, ne trouve qu'un ptérygium colli typique et un autre ébauché, nous n'avons pas constaté de pourcentages aussi élevés que ceux que nous venons de citer. Dans une série de 35 cas publiés en 1959, GUINET et PUTELAT ne trouvaient qu'un cas typique ; dans la série actuelle issue du recrutement du même service, parmi nos 11 cas, nous n'avons constaté qu'en deux occasions, non pas un ptérygium colli complet typique mais une simple ébauche d'aileron avec "peau flottante" de chaque côté de la nuque.

On peut se demander dans quelle mesure le terme "cou palmé" n'est pas utilisé dans un sens large et si l'aspect de sphinx est réalisé dans chacun des cas représentant les riches pourcentages de la plupart des statistiques désormais classiques.

Par contre, la brièveté du cou et l'implantation basse des cheveux, avec le classique aspect en M de leurs racines cervicales constituent un aspect que tous les auteurs reconnaissent comme très commun : nous l'avons retrouvé 6 fois parmi nos 11 malades haplo X.

b) Les anomalies de nature stomatologique.

Elles sont multiples et si elles sont en général mal signalées dans les grandes statistiques où on les inclue souvent dans les "anomalies du faciès", elles ont fait l'objet d'études détaillées de la part de FILIPSON, LINDSTEN et coll. et LEVIN et KUPPERMANN.

Le menton turnérien est "sous développé" et de par ce défaut de développement mandibulaire le profil des sujets est caractéristique avec une ligne presque droite d'arrière en avant de la pointe du menton à l'échancrure sternale.

FILIPSON, par des études céphalométriques du développement de la boîte crânienne turnérienne, montre que la classique micrognathie est en fait surtout une rétrognathie due à une dysymétrie de vitesse de croissance du squelette céphalique entre ses moitiés antérieure et postérieure au dépend : de la seconde, expliquant l'aspect de rotation vers l'arrière du visage turnérien et le rétrognathisme.

Le deuxième fait important est la précocité de l'éruption dentaire chez le turnérien (un à trois ans en avance sur un lot témoin) associée à la ténacité de la première dentition ; il en résulte un surpeuplement dentaire et l'impossibilité pour certaines racines, notamment molaires, d'éclore normalement. A ce surpeuplement fait donc place plus tardivement une insuffisance numérique.

Enfin, l'articulé est fréquemment défectueux.

Il faut intégrer dans ces anomalies stomatologiques l'aspect ogival de la voûte palatine.

Nous avons noté dans notre série de 11 malades 4 cas relevant de ce chapitre stomatologique dont l'un avec des anomalies majeures : endo et braxygnathie supérieure, rétrognathie mandibulaire, absence des dents 8 supérieures droites, 8 supérieures gauches, 8 inférieures droites, 8 inférieures gauches et voûte palatine ogivale : l'ensemble

8	:	8	mettant en cause l'articulé dentaire avec défaut d'occlusion
8	:	8	
(obs. n° 7).			

On relève dans la statistique de LEMLI (25 X 0)

une particulière richesse de ce chapitre : 21 palais ogivaux et 20 micro-rétrognathies.

c) Les anomalies du regard.

Elles sont assez fréquentes pour avoir une valeur très évocatrice chez les sujets qui en sont affectés et nous voulons nous limiter ici aux symptômes évidents éliminant les anomalies réclament le concours de l'ophtalmologue. Epicanthus, hypertélorisme, ptosis, strabisme, paralysies oculaires diverses, nystagmus, anomalie de pigmentation des sclérotiques participent à des degrés variables aux fréquentes anomalies du regard turnérien.

LEMLI relève 11 épicanthus et 5 ptosis parmi ses 25 X 0 ;

LINDSTEN : 9 épicanthus, 4 sclérotiques bleues, 3 strabismes, 2 ptosis, 2 nystagmus spontanés, une paralysie du droit externe.

Nous avons -quant à nous- noté des anomalies du regard chez 3 de nos Turner X 0 :

- un hypertélorisme net (obs. n° 1)
- un ptosis congénital bilatéral avec strabisme divergent alternant (obs. n° 3)
- un ptosis congénital de la paupière supérieure gauche avec ophtalmoplégie externe bilatérale complète du type "central" (obs. n° 5).

d) Les anomalies cutanées.

Nous devons ici donner la vedette à la présence de nombreux naevi disséminés sur la peau, mais plus particulièrement au niveau du visage, du dos et des membres supérieurs. Vu le caractère banal d'un naevus pigmentaire il importe d'être exigeant pour faire de ce signe cutané un argument en faveur du Turner : LEMLI estime qu'il faut compter quinze naevi pour en tenir compte. Nous n'avons pas compté les naevi de nos malades mais celles auxquelles nous attribuons cette caractéristique avaient de nombreux naevi attirant immédiatement l'attention : on voit la fréquence de ce symptôme (63,6 % de nos X 0) en accord avec les chiffres de LINDSTEN (57 %), LAMY (70 %), LEMLI (64 %).

D'autres dystrophies cutanées ont été rapportées et nous avons observé des tâches café au lait (obs. n° 4), des papillomes (obs. n° 2) et une dermatose de type Lichen-plan (obs. n° 3).

Par contre, nous n'avons pas été frappés par la présence de télengiostasis sur laquelle insiste un certain nombre d'auteurs.

Occupant une place spéciale dans ce chapitre des anomalies cutanées : les oedèmes des membres, continus ou intermittents, étendus ou localisés aux extrémités et notamment aux doigts et aux orteils, sont rares chez les turnériennes, à l'âge où sont parvenu nos malades, encore que celà puisse se voir : COURT-BROWN ne note qu'un seul cas avec oedème des pieds chez ses malades X 0 après 10 ans alors qu'il en note 8 avant 10 ans, dont 4 pour lesquelles cette anomalie était le principal motif de consultation.

Nous n'avons pas rencontré d'oedème des membres chez nos sujets ; par contre, l'interrogatoire des parents à la recherche de tels antécédents dans les premières années de la vie retrouve ce trait important dans l'observation n° 8. COURT-BROWN (23, 6 %), LINDSTEN (28, 5 %) LAMY (37 %) donnent des pourcentages d'antécédents oedémateux chez leurs malades X 0 nettement supérieurs à l'expérience que nous en avons..

e) Le thorax en bouclier.

Parce qu'il achève le tableau des "signes extérieurs" de dysgénésie gonadique turnérienne, nous voulons noter ici la fréquente rencontre de l'aspect thoracique particulier décrit, en 1947, par LISSER sous le nom de "Shield shaped chest" qui comporte le thorax large, bombé en avant avec écartement anormal des mamelons projetés vers la ligne axillaire antérieure. Ce signe est présent dans cinq de nos observations (45, 5 %). LINDSTEN ne s'est pas intéressé à cet aspect thoracique et ne le mentionne pas ; COURT-BROWN ne le signale que dans deux observations de sa série ; LAMY l'observe dans 76 % des cas ; les statistiques des pédiatres sont les plus riches en la matière (HADDAD : 83 % - LEMLI : 92 %).

2°) Les dystrophies squelettiques.

Il s'agit là d'un chapitre particulièrement important et qui n'a cessé de s'enrichir ces dernières années sous l'impulsion des travaux de LISSER, FINBY, ARCHIBALD, LEVIN, KOSOWICZ et en France, de VAGUE et coll.

Nous voulons envisager les dystrophies les plus communes et les plus intéressantes concernant les membres supérieurs, les membres inférieurs, le rachis, le crâne ; mais nous commencerons par l'anomalie

de structure de l'os des dysgénésies gonadiques.

1 - L'ostéoporose

La structure osseuse turnérienne est très souvent remarquable sous son seul aspect radiologique et bien que son exploration biologique (LEVIN-KUPPERMAN) et anatomopathologique (PITIS et STANESCO) soit parfaitement décevante, bien que les critères radiologiques soient eux-mêmes insuffisants pour affirmer le caractère pathologique de l'os considéré, l'existence réelle fréquente de l'ostéose turnérienne est confirmée par ses conséquences possibles sur la statique du rachis (tassement vertébraux, cypho-scoliose) et sur la fragilité spontanée du squelette (3 fractures pathologiques dans la série de LINDSTEN).

Cette ostéoporose est signée par l'aspect pâle de l'os avec accentuation de la trame suivant une texture à orientation verticale, et amincissement de la corticale avec diminution du rapport cortico-diaphysaire. ALBRIGHT avait voulu en faire un témoin de la carence oestrogénique ; en réalité, son apparition extrêmement précoce, sa résistance aux oestrogènes, l'existence parallèle d'anomalies épiphysaires chondrodystrophiques plaident pour une dysplasie osseuse primitive. Pour situer la fréquence de cette anomalie structurale, précisons que nous l'avons rencontrée dans 63 % de nos Turner X 0 (7 cas) contre 71 % pour LINDSTEN et 73 % pour de la CHAPELLE. LEMLI exige deux clichés de région différente pour l'affirmer. Les zones les plus caractéristiques intéressent le rachis, le bassin et les membres inférieurs.

2 - Les membres supérieurs

Le cubitus valgus figure en bonne place, on le sait, dans les observations princeps de 1938. Il est de fait que cette anomalie se retrouve classiquement sur les photographies des turnériennes dirigeant leurs membres supérieurs en légère abduction, mains en supination...

Cependant, le cubitus valgus mineur étant fréquent chez la femme, FINBY ne retient que les déformations majeures où l'axe huméral et l'axe radio-cubital dessinent un angle supérieur à 15°. Dans ces conditions le signe est susceptible de reprendre tout l'intérêt que son caractère trop banal faisait contester. LAMY et LEMLI signalent le cubitus valgus chez 71 et 72 % de leurs turner X 0. Nous l'avons noté chez 33 % de nos malades.

Cette anomalie a pour substratum squelettique une dystrophie

épiphysaire du coude avec disymétrie de développement entre les deux massifs trochléens et condyliens : LINDSTEN note un aspect radiologique pathologique du coude dans 62, 8 % de ses 35 Turner X 0.

Les anomalies radio cubitales inférieures et carpiennes.

L'articulation radiocubitale inférieure est très souvent défectueuse chez les turnériennes, ceci à cause de la grande fréquence des anomalies du radius et du cubitus où prédominent : brièveté du cubitus, cubitus recurvatus, radius curvus, luxation postérieure du cubitus et différentes anomalies des styloïdes.

La déformation la plus classique concerne l'anomalie de MADELUNG associant subluxation postérieure de l'extrémité inférieure du cubitus et radius curvus ; des équivalents mineurs sont fréquents réalisant d'importants diastasis radio-cubito-carpiens.

En 1962, KOSOVICZ décrivait une anomalie carpienne intéressante : le "signe du carpe" que VAGUE appelle le "KOSOVICZ carpien". Si -au niveau de la première rangée des os du carpe- on trace les droites tangentiellles à la face proximale du semi lunaire et du pyramidal d'une part, du semi lunaire et du scaphoïde d'autre part : l'origine de ces deux tangentes dessine un angle qui normalement est de 131° plus ou moins 7, 2. Dans les dysgénésies gonadiques turnériennes cet angle se ferme nettement, le signe étant positif si on le mesure inférieur à 118° .

Cette angulation exagérée de la première rangée des os du carpe objective l'ascension du semi-lunaire qui serait un signe caractéristique.

Nous avons dans notre série deux malades très représentatives de ces anomalies radio-cubitales inférieures et carpiennes : l'une présente un Madelung typique (cette malade accuse également une hypoplasie condylienne manifeste au niveau du coude ; obs. n° 3). L'autre, un grand diastasis radio-cubital par radius curvus et brièveté du cubitus (obs. n° 1) ; chez une troisième malade on remarque une brièveté du cubitus.

LINDSTEN note pour sa part 12 anomalies de radio-cubitale parmi ses X 0, la plupart par brièveté du cubitus. En ce qui concerne le signe du carpe, KOSOVICZ le retrouve dans 23 des 42 cas qu'il regroupe dans son étude et VAGUE dans 9 de ses 12 cas, mais ni l'un ni l'autre ne se sont limités au seul caryotype X 0.

Les anomalies métacarpiennes et phalangiennes. Au premier

rang de celles-ci figure la brièveté du quatrième méta, signe qui tend à prendre le nom d'Archibald qui attira l'attention sur lui avec FINBY et de VITO en 1959. VANDERWERFF TEN BOSCH a eu le mérite d'individualiser cette anomalie la même année sous le nom de "Brakymétacarpal dwarfism".

Ce signe d'Archibald est positif lorsque la droite tangente à la tête des 5ème et 4ème métacarpiens ne passe pas au dessus, mais à travers la tête ou le corps du 3ème métacarpien. Cette hypoplasie du 4ème est souvent couplée avec celle du 5ème méta.

Nous avons noté deux signes d'Archibald positifs dans ~~quatre~~ six de nos observations X 0. Sa fréquence est diversément appréciée dans la littérature (COURT-BROWN : 4/38 - LINDSTEN : 21/35).

LEVIN et KUPPERMANN ont attiré l'attention sur les anomalies des phalanges et plus précisément sur la fréquence des dystrophies de la 2ème phalange du 5ème doigt : celle-ci est anormale dans la totalité des 7 cas étudiés :

- 6 fois elle est courte, épaisse, d'aspect carré (la 2ème phalange du 2ème doigt est du même type dans l'un des six cas).

- une fois elle manque totalement.

3 - Les membres inférieurs

Certes, des anomalies de l'articulation coxofémorale (subluxation) et les anomalies les plus diverses concernant les pieds (pieds creux, anomalies métatarso-phalangiennes) ont été rapportées, mais ce chapitre des anomalies squelettiques des membres inférieurs reste plus que jamais dominé par l'aspect radiologique des genoux.

En 1959, KOSOWICZ décrivait les modifications de l'articulation du genou dans les dysgénésies gonadiques et depuis ce même auteur et bien d'autres (LESZINSKI, FINBY, ASTLEY, VAGUE) ont analysé avec précision la séméiologie radiologique et la valeur diagnostique du "signe de KOSOWICZ". Voici quels en sont les critères, tels qu'ils sont classés par P. GUINET :

- élargissement vrai ou relatif de l'extrémité supérieure du tibia accentué par la saillie de l'extrémité externe.

- déformation en enclume du plateau tibial qui domine la diaphyse

avec parfois un spicule ou une exostose à la partie métaphysaire interne.

- obliquité en bas et en dedans et incurvation exagérée du plateau tibial.

- perte de l'horizontalité du cartilage de conjugaison qui devient curviligne à convexité supérieure.

- déformation du noyau d'ossification proximal épiphysaire qui s'étend vers la méthaphyse avec parfois un point d'ossification supplémentaire entre diaphyse et épiphysaire.

- asymétrie des condyles fémoraux, l'interne étant plus arrondi et plus bas situé que l'externe.

a plus rarement : ascension de la tête du péroné.

- absence de déviation du tibia et de genu varum.

Lorsqu'il est aussi complet le signe de Kosowicz répond pour VAGUE au type "adulte". Cet auteur individualise en outre un type "intermédiaire" où manque essentiellement l'exostose métaphysaire interne et un type précoce "juvénile" où les signes sont centrés sur le cartilage de conjugaison avec déformation à convexité supérieure et altération du noyau d'ossification proximal épiphysaire.

Systématiquement recherché, il nous apparaît que le signe de Kosowicz est d'une grande fréquence dans le cadre des dysgénésies gonadiques turnériennes. FINBY et ARCHIBALD le notent 23 fois parmi 33 cas étudiés. VAGUE 11 fois sur 16 observations.

Cependant ce dernier auteur, constatant que les 11 cas positifs sont tous des Turner X O très probables (sexe chromatinien négatif) et que les 4 dysgénésies gonadiques turnériennes non X O (sexe chromatinien positif) ont des genoux normaux, reconnaît au signe de KOSOWICZ un caractère spécifique du syndrome de Turner X O.

En joignant notre expérience propre à celle de LINDSTEN, nous sommes en mesure de refuser au signe de KOSOWICZ une spécificité aussi étroite : certes, les deux signes de KOSOWICZ les plus complets avec exostose tibiale interne, se retrouvent parmi les huit signes de KOSOWICZ de notre série X O (72, 7 %) ; mais nous retrouvons dans l'ensemble de nos observations 9 signes de KOSOWICZ positifs parmi nos dysgénésies gonadiques avec caryotype autre qu'haplo X : on voit

qu'il existe une différence significative entre la série X 0 et les autres sans qu'elle n'ait cependant l'exclusivité du symptôme, fait qui est confirmé par de nombreux auteurs ; en particulier, LINDSTEN trouve aussi un maximum de Kosowicz positifs parmi ses 35 X 0 (25 fois, soit 71,4 %) mais le signe est présent plus de la moitié des cas parmi les 22 autres observations (12 fois, soit 54,5 %).

Enfin, allant plus loin encore, on ne peut manquer d'être frappé par l'aspect des genoux des malades atteints d'ostéo-onycho-dysplasie héréditaire. Cette curieuse affection associant une dysplasie ostéocarticulaire et des malformations unguéales révèle chez l'adulte un aspect radiologique du genou évoquant hautement le signe de KOSOWICZ. Un cliché radiologique figurant dans une thèse lyonnaise récente rapportant 8 observations de cette affection, montre une image du genou qui, chez une turnérienne, aurait été considérée comme un signe de KOSOWICZ de type "intermédiaire" : élargissement de l'extrémité supérieure du tibia, obliquité en bas et en dedans et léger affaissement du plateau tibial interne, convexité supérieure du cartilage de conjugaison, hypertrophie du condyle interne fémoral.

Loin de minimiser l'intérêt du signe de KOSOWICZ qui, nous l'avons vu, se situe si fréquemment dans le cadre des dysgénésies gonadiques turnériennes et au premier chef parmi les malades X O, nous pouvons affirmer que ce signe n'est pas l'exclusivité de ce dernier caryotype et plus encore que l'on peut rencontrer des aspects de genou semblables dans d'autres chondrodystrophies dont le rapport avec les dysgénésies gonadiques nous échappe actuellement.

4 - Le rachis

La colonne vertébrale est le siège d'un riche ensemble de malformations, mais il faut bien remarquer qu'aucune n'est particulièrement intéressante car il s'agit d'anomalies relativement banales. Nous voudrions insister sur deux points :

- la fréquence des lésions d'épiphysite type SCHEUERMANN, surtout au niveau dorsal avec pour conséquence déformations cyphoscoliotiques.

- une certaine élection des malformations au niveau de la jonction lombo sacrée : sacralisation de L 5 complète ou unilatérale, spina bifida L 5 ou S 1.

Les autres malformations concernent les blocs vertébraux (2 ou 3

vertèbres) et des anomalies des deux extrémités du rachis : colonne cervicale (anomalies atlas-axis, côtes cervicales) et région sacro-coxygienne (hypoplasie des trois dernières pièces sacrées, coccyx malformé).

Parmi nos malades X 0 nous relevons 5 cas avec malformations rachidiennes : deux scolioses dorsales, dont l'une avec sévères lésions d'épiphyssite (obs. n° 1), un autre cas d'épiphyssite dorso-lombaire (obs. n° 10) et trois anomalies de la charnière lombo-sacrée : spina de S 1 - sacralisation complète - hémisacralisation de L 5 (obs. 1, 4, 7).

LINDSTEN relève 9 cas de Turner X 0 avec des atteintes du rachis du type de celles que nous venons d'énumérer.

5 - Le crâne

Nous terminerons cette longue revue des dystrophies squelettiques pour signaler la pauvreté des anomalies du crâne, exception faite des dystrophies mandibulaires. LINDSTEN trouve la selle turcique petite, arrondie, presque fermée vers le haut par la quasi fusion des clinoides antérieurs et postérieurs dans 8 des 35 X 0 de sa statistique. Certains auteurs (ENGEL et FORBES ; thèse NICOLINO) trouvent une fréquence particulière de l'hyper-ostose frontale interne.

Nous n'avons retrouvé aucune de ces anomalies sur les graphies du crâne de nos malades.

3° Les malformations viscérales

Nous ne retiendrons ici que celles qui participent directement par leur fréquence à la constitution du schéma classique du syndrome de Turner : les anomalies cardio-vasculaires et rénales.

* les anomalies cardio-vasculaires.

Celles-ci sont connues de longue date et dès les premières observations publiées comme syndrome de Turner la coarctation aortique était remarquée comme particulièrement fréquente.

La première statistique d'ensemble sur la question est celle d'HADDAD et WILKINS, mais dans la même année 1959, LIARAKOS et LIPSCHUTZ participaient largement à éclaircir le problème des cardiopathies dans le syndrome de Turner : le pourcentage affirmé par LIPSCHUTZ (10 %) semble près de la réalité.

Il faut citer ensuite BISHOP, LESSOF et POLAMI (1960) qui montrent l'électivité de la coarctation aortique chez les malade à sexe chromatinien négatif (24 sexes - : 7 coarctations ; 10 sexes + : 1 coarctation). RAINIER-POPE et coll. (1964) qui insistent sur la fréquence de la sténose pulmonaire. Mais, à notre sens, le travail fondamental a été réalisé en France par VERNANT, CORONE et coll. (1966) qui étudient les malformations cardiaques rencontrées dans l'ensemble clinique comprenant le "phénotype turnérien", c'est-à-dire les dysgénésies gonadiques turnériennes d'une part, et le status de BONNEVIE-ULLRICH d'autre part, qu'ils regroupent sous le terme "syndrome de Turner-Ullrich".

Cette publication a l'immense avantage de tenir compte du caryotype fournissant ainsi une référence solide.

Leur expérience personnelle de 26 malades concerne 6 Turner X 0 avec malformation cardiaque : il n'y a pas de coarctation dans cette série mais essentiellement 5 rétrécissements aortiques dont un avec dextrocardie associée. Le sixième cas concerne l'association C I A + retour veineux pulmonaire anormal.

La revue dans la littérature de 177 Turner X 0 leur permet d'isoler 37 Turner X 0 avec malformation cardiaque, soit 20,9 %. Ces 37 cardiopathies représentent 41 types de lésions dont nous reproduisons la liste : 13 coarctations - 2 coarctations avec C I V - 8 rétrécissements aortiques - 1 rétrécissement aortique avec dextrocardie - 3 atrésies aortiques - 1 insuffisance aortique avec artère sous clavière aberrante - 4 C I A - 1 canal artériel - 1 transposition - 1 dextrorotation - 2 H V G - 2 "souffles" - 1 dextrocardie.

On voit la fréquence particulière de la coarctation aortique qui représente pratiquement la moitié des malformations dans les Turner haplo X. Les coarctations de LAMY, LINDSTEN, de la CHAPELLE ne concernent que des X 0. L'ensemble de ces trois statistiques représente 91 Turner X 0 parmi lesquels on relève 7 coarctations aortiques : 7,7 % ; ce pourcentage se rapproche de celui qui correspond aux chiffres fournis par VERNANT : 15 coarctations pour 177 Turner X 0 : 8,45 %. Dans ces conditions la richesse de la statistique de LEMLI (9 coarctations pour 25 Turner X 0 : 36 %) apparaît exceptionnelle.

Nous voulons ajouter à ce bilan deux observations :

- l'une due à ANABTAWI (1964) concerne un anévrysme disséquant

de l'aorte associé à une origine anormale de la sous clavière droite. Il n'y a pas de caryotype : le sexe chromatinien négatif et la proportion très basse de Drum-stick laisse raisonnablement envisager un caryotype haplo X. SELGADO (1961) avait déjà rapporté un cas de Turner avec dissection aortique.

- l'autre, très récente, (1967) montre que les vaisseaux sous-claviers n'ont pas l'exclusivité des anomalies vasculaires périphériques: REVILLE et coll. découvrent chez un Turner X 0 typique des malformations vasculaires du mésentère faites de télangiectasies du type microanévrismal étagés le long du grêle avec par place de grands placards angiomateux : cette disposition était la cause d'hémorragies digestives occultes et d'une profonde anémie hypochrome.

C'est sans doute là la cause des hémorragies digestives déjà signalées par LISSER ; GRUMBACH ; HADDAD (4 cas) qui constituent l'essentiel des problèmes gastro-entérologiques posés par le Turner (avec la sténose du pylore) lesquels ne nous ont pas paru justifier un paragraphe spécial.

Pour en terminer avec ce chapitre, nous ne pouvons que remarquer la particulière pauvreté de notre expérience personnelle en la matière : pas de malformation cardio-vasculaire caractéristique dans notre statistique ; une seule malade pose un problème d'ailleurs en suspens (obs. n° 1) :

- l'auscultation permet d'entendre un souffle téléstolique (1,5 / 6) avec dédoublement de B 2 à l'endapex.

- il existe une distension des hiles pulmonaires, relativement expansifs à l'écran ; une image de réseau artériel pulmonaire très marquée sur le film thoracique.

- l'électrocardiogramme est pratiquement normal : coeur vertical en rotation horaire ; aspect RsR' en V1 sans BBD.

- le phonocardiogramme élimine formellement une C I A. Il n'a pas été pratiqué de cathétérisme. Il existe vraisemblablement une anomalie du réseau vasculaire pulmonaire...

* Les anomalies rénales

Signalées pour la première fois par LISSER, leur fréquence est très probablement supérieure à celle des malformations cardiaques :

si l'on retient le chiffre fourni par VERNANT (20,9 %) comme représentant la fréquence des cardiopathies dans le Turner X 0, les pourcentages se rapportant aux malformations réno-urétérales dans les statistiques auxquelles nous nous rapportons sont largement supérieures, exception faite pour la série de COURT-BROWN ; nous les rapportons ici : LEMLI : 64 % - LAMY : 39 % - LINDSTEN : 54,3 % - de la CHAPELLE : 50 % - COURT-BROWN : 13,2 %.

On peut donc s'étonner que certains travaux se rapportant aux dysgénésies gonadiques turnériennes -il est vrai sans précision de caryotype- passent totalement sous silence ces malformations (HADDAD) ou ne les rencontrent que dans une proportion réellement minime de cas (PITIS : 2 %).

A l'opposé, HORTLING (1955), JEUNE (1964) sont en droit d'insister sur la place de choix qu'occupent, à leurs yeux, les malformations rénales dans le cadre du syndrome malformatif turnérien si l'on considère la proportion qu'elles représentent chez leurs malades : 72 % pour JEUNE qui relève 18 anomalies majeures, 4 "moyennes" et 4 mineures parmi ses 25 malades de trois à dix-sept ans.

Les malformations concernent soit le rein soit les voies excréto-urinaires.

Pour le premier type les plus fréquentes sont les suivantes : reins en fer à cheval et équivalents mineurs : malformation rénale ; rein unique ou hypoplasie rénale marquée ; rein pelvien.

Pour le second type, il s'agit le plus souvent de bifidité pyélique, urétérale ou pyélo-urétérale.

Parmi nos 11 malades X 0, nous n'avons pu pratiquer que 3 urographies intraveineuses : elles ne sont révélées normales. Il n'en reste pas moins que l'importance et la fréquence des malformations rénales justifient la pratique systématique d'une urographie devant tout syndrome de Turner.

4° Les anomalies sensorielles et neuro-psychiatriques.

A - Troubles de la vision.

Dans ce chapitre nous avons vu l'importance de la dyschromatopsie : la recherche d'un trouble de la vision des couleurs est un des moyens dont disposent les généticiens pour préciser l'origine paternelle ou maternelle du chromosome X dans les caryotypes X 0.

Ceci ne veut pas dire que l'anomalie soit banale : elle demeure au contraire rare : LINDSTEN qui a attaché son nom à l'application génétique du phénomène ne retrouve que 2 sur 30 troubles de la vision des couleurs dans sa série. COURT-BROWN qui le recherche 17 fois, ne relève qu'un cas positif, de la CHAPELLE ne rapporte également qu'un seul cas.

Nous avons montré 7 de nos malades aux ophtalmologues et dans notre série X 0, aucune anomalie de la vision n'a été décelée. Pas plus que d'autres troubles de nature ophtalmologique que l'on retrouve décrits çà et là dans la littérature mais dont la fréquence est encore nettement plus faible : myopie sévère, cataracte postérieure, rétinite pigmentaire.

B - Troubles de l'audition

Une de nos malades avait un déficit de l'audition en rapport avec des antécédents otitiques.

Un seul de nos Turner X 0 a subi un examen ORL complet avec audiogramme (normal) : on peut le déplorer car les troubles de l'audition, plus souvent de perception que de conduction, semblent d'une grande fréquence dans ce cadre.

LINDSTEN en a la plus grande expérience qui, pratiquant 26 audiogrammes chez ses malades, obtient 17 tracés nettement perturbés dans le sens d'une hypoacousie (65,4 %).

C - Troubles neuro-psychiatriques

Le syndrome de Turner X 0 ne comporte, à notre connaissance, aucune anomalie neurologique caractéristique et digne d'être rapportée.

Nous signalons toutefois que PITIS, dans une série de 50 dysgénésies gonadiques turnériennes, trouve 5 électroencéphalogrammes modifiés avec apparition d'un rythme delta, soit spontanément, soit sous hyperpnée.

Plus intéressante est l'étude du développement intellectuel. D'après les données que nous avons pu recueillir les déficits profonds sont l'exception dans le syndrome de Turner. Par contre, la déficience légère est très commune ; enfin le retard scolaire, est un fait pratiquement constant.

La statistique de LAMY chiffre à 50 % l'existence d'une débilité mentale parmi leurs 46 X 0. PITIS évaluait la fréquence du retard mental à 75 % de ses malades. LINDSTEN étudie le psychisme des malades par l'appréciation du Q I (Echelle Wchsler - Bellevue). Celui-ci est inférieur à 100 dans 16 sur 26 cas (61,5 %) et descend en-dessous de 80 soit pour le Q I verbal, soit pour le Q I pratique, dans 10 de ses 16 cas (38,5 %) signant alors une débilité certaine. COURT-BROWN signale, parmi ses malades X 0, un Q I à 101, un autre à 88, un troisième à 77.

Le Q I n'a pas été évalué chez nos malades. Nous pouvons résumer nos constatations ainsi :

- aucune débilité franche
- une intelligence éveillée sans retard scolaire (obs. 9)
- nos autres malades ont un caractère infantile et un retard scolaire variant de 3 à 5 ans.

LE SYNDROME D'INSUFFISANCE GONADIQUE

Il relève directement du caractère dysgénétique de la gonade turnérienne avec une double traduction : clinique et biologique.

Sur le plan clinique : l'infantilisme génital

Il s'agit là d'un caractère qui -celà va sans dire- n'apparaît qu'à la période de la puberté physiologique, d'autant plus frappante que l'on s'approche de l'âge adulte.

Il intéresse les organes génitaux internes et externes, les caractères sexuels secondaires : pilosité axillo-pubienne, développement des seins ; sa traduction fonctionnelle est l'aménorrhée primaire.

* Les organes génitaux :

L'inspection révèle d'emblée l'infantilisme génital avec une vulve petite, verticale, à orientation antérieure, avec grandes lèvres hypoplasiques et petites lèvres atrophiques : l'ensemble dépourvu de toute pigmentation.

L'examen gynécologique met en évidence l'hypotrophie vaginale et un corps utérin classiquement minuscule dont on peut apprécier les dimensions au toucher rectal ("bouchon de champagne").

La coelioscopie, réalisée chez l'une de nos malades (obs. n° 6) confirme ces données et permet de visualiser les trompes, réduites à deux minces cordons gris-blancs, alors que les gonades, lorsqu'elles sont appréciables, se résument à un petit renflement ovoïde en bandelette : la classique "streak gonad" - des auteurs anglo-saxons.

Dans notre série, examen clinique et gynécologique, ont apporté cette notion d'infantilisme génital chez 10 de nos 11 malades ; ceci n'est donc pas une loi absolue ; COURT-BROWN le montre bien, qui, parmi 23 X 0 d'âges supérieurs à 12 ans, note des organes génitaux de développement "normal pour l'âge" dans 5 cas (20,8 %).

Nous avons déjà parlé du clitoris dans le cadre des formes anatomo-cliniques "testiculaires et masculinisantes" du syndrome de Turner.

Il faut cependant ici insister sur le caractère, à notre sens, tout à fait exceptionnel de l'hypertrophie clitoridienne vraie dans le cadre strict qui nous intéresse seul ici du syndrome de Turner haplo X. Il importe de noter que l'ensemble des observations sur lesquelles s'appuie la notion d'hypertrophie clitoridienne dans le syndrome de Turner ont été connues avant la pratique du caryotype, le sexe chromatinien négatif (GORDAN ; GRUMBACH) n'étant pas un argument valable lorsqu'on sait la fréquence du caryotype X 0 - X Y - par exemple, dans les Turner avec médullarisation gonadique uni ou bilatérale.

Nombre de ces observations concernent d'ailleurs des malades de grande taille et sans malformation évidente, relevant du cadre des dysgénésies gonadiques pures (DEL CASTILLO, HOFFEMBERG et JACKSON, GREENBLATT) ; dans l'observation de PHILIP et STANGE il existait deux streaks avec gonocytome du côté droit (sexe chromatinien positif). Enfin les malades de WARREN et de BERGADA sont des mosaïques turnériennes X 0 / X X.

Cependant, de nombreux Turner X 0 sont remarquables par la présence d'un clitoris de développement normal ou quasi normal pour l'âge qui, au milieu d'organes génitaux externes immatures, créent un contraste certain sans pour autant relever d'une hypertrophie propre : tel était le cas dans nos observations 1 et 2.

Nous signalons ici l'observation de RUSSEL où une jumelle turnérienne X 0 typique était porteuse d'un gros clitoris inexplicable sur le plan anatomo-pathologique (deux streaks sans formation tubulaire ou leydigienne) ; l'autre jumelle était une différenciation gonadique asymétrique avec caryotype X 0 / X Y : les auteurs émettent l'hypothèse du

transfert placentaire d'un facteur virilisant de la deuxième jumelle sur la première dans la genèse du phénomène.

Finalement, les observations de malade de petite taille et de caryotype X 0 présentant une hypertrophie clitoridienne sont essentiellement les 4 observations connues de différenciation gonadique asymétrique où les signes de virilisation atteignent à l'ambiguïté sexuelle et sur lesquelles nous aurons à revenir.

* L'étude de la pilosité axillo-pubienne.

L'étude de la pilosité axillo-pubienne met l'accent moins sur l'absence absolue que sur le quasi constant déficit du système pileux ambo sexuel. Nous adoptons la cotation de 0 à 3 pour apprécier le degré de pilosité axillaire ou pubien. La pilosité de degré 3 peut être considérée comme normale. Dans ces conditions, la pilosité de nos malades est la suivante :

- pilosité axillaire : 5 fois A0, 3 fois A1, 2 fois A2,
1 fois A3 (total A = 10)
- pilosité pubienne : 3 fois P0, 3 fois P1, 3 fois P2,
2 fois P3 (total P = 15).

On voit donc que la pilosité axillaire est moins fréquente que la pilosité pubienne ; il faut ajouter que lorsqu'elle existe, la pilosité pubienne est toujours de type féminin, à limite supérieure horizontale.

LINDSTEN et COURT-BROWN n'adoptent pas les mêmes cotations, mais eux aussi trouvent un pourcentage de pilosité pubienne nettement supérieur à celui de la pilosité axillaire :

LINDSTEN : 5 A + sur 29 X 0 supérieurs à 15 ans
22 P + sur 29 X 0 supérieurs à 15 ans

avec 3 notations P ++, ce qui doit être considéré comme une pilosité proche de la normale.

COURT-BROWN : 6 A + sur 24 X 0 supérieurs à 12 ans
14 P + sur 24 X 0 supérieurs à 12 ans

avec 4 pilosités pubiennes normales.

Le tableau suivant montre la proportion de pilosité axillaire et

pubienne nulle dans nos observations et parmi celles de LINDSTEN et COURT-BROWN.

	A 0	P 0
GUINET	45,4 %	27,2 %
LINDSTEN	82,7 %	24,2 %
COURT-BROWN	75 %	41,6 %

* Le développement des seins

Parfois difficile à évaluer quand il s'agit de faire la part de l'adiposité de la loge mammaire et d'une hypertrophie minime propre à la glande ; l'appréciation du volume des seins garde toute sa valeur dans le bilan clinique de l'insuffisance gonadique. Outre la difficulté ci-dessus exprimée, liée à l'examen lui même, la cause d'erreurs la plus grande réside dans l'existence de traitements oestrogéniques antérieurs ayant provoqué artificiellement le développement mammaire, risquant d'en imposer -en l'absence de certitude anamnestique- comme le témoin d'une activité ovarienne naturelle. Cette cause d'erreurs éliminée le développement mammaire est dans la majorité des cas nul dans le Turner X 0 : il n'existe aucun relief glandulaire, les aréoles ne sont pas pigmentées, la saillie mamelonnaire est émoussée. Il en était ainsi dans 22 des 25 X 0 supérieurs à 13 ans, dans la statistique de LAMY, dans 17 des 24 X 0 supérieurs à 12 ans pour COURT-BROWN (parmi les 7 malades avec seins, un seul développement mammaire subnormal), dans 20 des 31 X 0 supérieurs à 15 ans pour LINDSTEN (parmi les 11 malades avec seins : un seul développement mammaire subnormal).

Nos résultats s'expriment simplement :

- dans l'observation n° 7 il existait un petit développement mammaire, manifestement iatrogène ;
- dans l'observation n° 3 : un développement mammaire sujet à discussion : la glande étant simplement palpable, noyée dans un coussinet adipeux ;
- dans l'observation n° 11 : il existait un développement mammaire subnormal.

En comptant la première de ces trois observations, on voit que 9 de nos 11 malades n'avaient pas de développement mammaire spontané.

* L'aménorrhée primaire

Après la puberté, elle est avec le retard statural, le motif essentiel de consultation et le pivot autour duquel tourne le problème diagnostique. On conçoit facilement qu'il faille faire preuve de la plus grande prudence avant d'affirmer le diagnostic de syndrome de Turner en face d'une malade réglée.

Certes, la prédominance de l'aménorrhée primaire est tout à fait écrasante ; parmi les Turner X 0 d'âge théoriquement post-pubertaire on relève les pourcentages d'aménorrhée primaire suivants : LAMY et coll. : 88 %, LINDSTEN : 84 %, COURT-BROWN : 91,5 %, de la CHAPELLE : 100 %.

Dans notre groupe de 11 Turner X 0, nous avons une proportion d'aménorrhée primaire qui est de 91 % : en effet, une de nos malades (obs. n° 11) est réglée.

Cette malade de 17 ans, mesure 136 cms 1/2 ; on note quelques naevi, un signe d'Archibald. Elle a des seins relativement bien développés (cas unique dans notre série). Les premières règles sont apparues à 15 ans, alors que la croissance était nulle depuis 6 mois.

Règles très irrégulières pendant la 1ère année, ayant ensuite disparu pendant un an ; la malade signale une reprise des menstruations, deux mois avant la consultation. En deux ans elle a été réglée au maximum une dizaine de fois.

La notion de syndrome de Turner avec règles est ancienne et les observations de la littérature avant la pratique des caryotypes dépassent la dizaine : MICHELIN (1949), PERRAULT, KLOTZ et coll. (1951), GUINET et PUTELAT (1956), HOFFEMBERG, JACKSON, MULLER (1957), NETTER (1957), STEWART (1960), BRICAIRE et coll. (1961) en ont rapporté des exemples souvent étayés par un sexe chromatinien négatif et une biopsie.

Depuis l'apparition des caryotypes on sait qu'en effet la formule X 0 n'est pas strictement incompatible avec cette forme clinique "féminisante" : sans aucun doute en rapport avec la présence au sein de la glande dysgénétique de follicules primordiaux dont certains arrivent à maturation : on s'explique ainsi que très souvent les malades n'aient

été réglées que très épisodiquement : la seule malade réglée des 13 X 0 supérieures à 12 ans de la statistique de LEMLI n'a eu que 4 menstruations.

Quatre des cinq Turner X 0 réglées de LINDSTEN n'ont saigné qu'à une, deux ou trois reprises.

Il n'en reste pas moins que la cinquième a été réglée régulièrement pendant sept ans ; que les deux malades réglées de COURT-BROWN l'ont été respectivement pendant 13 ans 1/2 et 7 ans.

Aucune de ces trois malades n'a subi de biopsie gonadique ; pour les deux premières le caryotype, établi sur deux tissus différents, ne laisse pas place au doute. Les records en cette matière appartiennent à une malade de BAHNER (1960) : caryotype X 0 dans la peau et la moelle, sexe chromatinien négatif, drum-stick = 0 %. : seize ans de menstruations régulières assorties d'une grossesse menée à bien ; et une malade de MONARDO consultant pour stérilité après 17 ans de menstruations régulières (1965 caryotype X 0 dans le sang - sexe chromatinien négatif - la laparotomie montre deux streaks fibreux - l'anapath révèle une structure de type hypoplasie ovarienne).

Sur le plan biologique :

La caractérisation du syndrome de Turner réside dans la mise en évidence :

- de l'insuffisance oestrogénique périphérique
- de l'hypergonadotrophinurie "centrale" consécutive.

L'insuffisance oestrogénique peut être évaluée par l'élimination urinaire des phénolstéroïdes : LINDSTEN en rapporte 7 études parmi ses malades X 0 : dans les trois cas les taux se révèlent très nettement déficitaires, même dans l'observation où l'on trouve l'élimination la plus forte : l'ensemble oestrone, oestradiol, oestriol atteint juste 8pg : chez une malade présentant un léger développement mammaire.

Le seul dosage des phénolstéroïdes réalisé dans notre série s'est révélé ininterprétable.

Plus intéressante est la recherche d'une carence oestrogénique plus ou moins marquée par l'étude des frottis vaginaux et urocytogrammes : nous l'avons réalisée chez trois de nos malades ; dans les trois cas il existait un aspect de carence oestrogénique marquée proche de l'atrophie (obs. n° 1 - 4 - 6).

L'hypergonadotrophinurie est la conséquence de cette absence de sécrétion oestrogénique périphérique : elle est donc en règle quasi constante. Là encore elle ne se révèle qu'après la puberté, encore que l'on ait insisté sur son caractère précoce dans le syndrome de Turner.

Nos observations se présentent comme un groupe homogène :
l'observation n° 8 n'a pas de notation ; il s'agit d'une malade de 11 ans 1/2.
Les neuf autres malades présentent des taux de FSH très élevés :
cinq à 160 us et plus
trois entre 80 et 160 us
une égale à 80 us
la onzième malade n'a pas été explorée.

Parmi les malades de LAMY ayant dépassé 13 ans, 17 possèdent un dosage de FSH : celui-ci est 15 fois supérieur à 25 us
1 fois égal à 25 us (malade réglée)
1 fois inférieur à 25 us (malade de 14 ans, sans règles ni seins).

Parmi ces 31 malades X 0 ayant dépassé 15 ans, LINDSTEN ne rapporte que deux malades dont les taux de FSH sont inférieurs à 25 us (la première a été réglée une fois ; ni l'une ni l'autre n'ont de développement mammaire).

Nous ne voulons pas quitter ce chapitre biologique sans signaler que le dosage biologique des stéroïdes urinaires de type 17 hydroxy et 17 cétostéroïdes a été réalisée dans trois de nos observations avec, pour la troisième, un test dynamique de Thorn : ces examens se sont révélés dans la limite normale. Ceci confirme l'étude exhaustive réalisée par LINDSTEN prouvant l'absence de fondement de la théorie - à la mode il y a dix ans - d'une prétendue suppléance cortico-surrénalienne à l'insuffisance gonadique.

X 0 ET FONCTION THYROIDIENNE

Nous avons vu les relations possibles entre dysgénésies gonadiques et autoimmunité et l'importance que revêt, au sein de ce problème, la recherche des autoanticorps thyroïdiens.

Nous ne voulons pas revenir ici sur ce point particulier des autoanticorps mais préciser ce qui a pu être dit concernant la convergence Turner X 0 - dysthyroïdie.

Un certain nombre d'auteurs ont remarqué une fixation d'Iode 131 particulièrement élevée chez les turnériennes, sans élévation parallèle du PBI, sans signe clinique d'hyperthyroïdie : ces faits ont été remarqués par LEWITUS (1962) : 3 cas - QUINODOZ (1964) : 1 cas - KINCH et PLUNCKETT (1965) : 4 cas.

LINDSTEN, étudiant 7 fois la fixation thyroïdienne du radio-iode, trouve celle-ci six fois comprise entre 40 et 50 % de la dose à la 24^{ème} heure. LE PBI, dosé 30 fois, s'inscrit 29 fois dans les valeurs normales : entre 4 et 8, 5 μ g / 100 ml. Il est trouvé une fois à 11,1 : la fixation de l'I 131 n'est pas connue, le métabolisme de base est à 0 %, le cholestérol à 2,08 g.

Notre expérience en la matière nous conduit à écrire que nous n'avons pas trouvé d'anomalies thyroïdiennes chez les trois malades que nous avons explorées.

- obs. n° 6 : fixation de l'I 131 : 2^{ème} h : 27 % - 6^{ème} h : 35 %
24^{ème} h : 36 %
- obs. n° 3 : fixation de l'I 132 : 1^{ère} h : 6 % - 3^{ème} h : 11 %
6^{ème} h : 18 %.
Test de Querido : 1^{ère} h : 22 % - 3^{ème} h : 53 %
6^{ème} h : 80 %.
(3^{ème} jour de TSH)
- obs; n° 1 : fixation de l'I 132 : 2^{ème} h : 9 % - 4^{ème} h : 17 %
Test de Querido : 2^{ème} h : 50 % - 4^{ème} h : 56 %

Du point de vue clinique, nous avons noté dans une observation (n° 7) une discrète hypertrophie thyroïdienne qui n'a pas été explorée.

X 0 ET SEXE CHROMATINIEN

Compte tenu de ce que les caryotypes que nous prenons comme point de départ de notre étude ne sont issus que des cultures du même tissu : le sang périphérique, on conçoit que les tests cytologiques, permettant d'apprécier le sexe chromatinien, aient à nos yeux une importance toute particulière. En effet, une discordance éventuelle entre ces examens et le caryotype isolé dans les leucocytes circulants ferait alors suspecter fortement l'existence d'une mosaïque gonosomique et justifierait la pratique de nouvelles cultures qui auraient au moins le mérite de confirmer les premiers résultats, sinon de découvrir un clone ou une anomalie structurale ayant échappé au premier examen.

C'est ainsi que l'observation 19 ayant d'abord été classée X 0 a donné lieu à une deuxième série de cultures démontrant formellement l'existence de la mosaïque X 0 / X X. ceci parce que le test de BARR

y était positif et les drum-stricks évalués à 8 %.

Théoriquement, la limitation des cultures à un seul tissu pourrait laisser subsister indéfiniment le doute sur le bien fondé de quelques caryotypes ; ce doute ne se justifie pas dans les observations où nous avons pu étudier le sexe chromatinien : celui-ci a été trouvé négatif et les drum-sticks inférieurs à 5 % dans toutes les observations X 0 où ces examens ont été pratiqués.

Une telle homogénéité se retrouve bien sûr dans l'ensemble des Turner X 0 ; que l'on en juge :

	chromatine -	drum-stick de type 
LINDSTEN	32/32	33/33
COURT-BROWN	37/38	14/14
de la CHAPELLE	9/10	10/10
LAMY	46/46	
GUINET	7/7	5/5/

Tableau VI bis : X 0 et sexe chromatinien

Un seul cas litigieux dans cet ensemble, le cas n° 10 de de la CHAPELLE ; le sexe chromatinien positif de COURT-BROWN est représenté par une masse minuscule qui figure sans doute -d'après l'auteur- un fragment de gonosome X ("minute chromosome") ayant échappé au caryotype.

Nous ne pouvons clore ce chapitre sans faire remarquer que cinq de nos observations laissent planer un doute quant à l'authenticité définitive de leur appartenance au cadre du syndrome de Turner typique haplo X : ce sont les observations 5 - 6 - 8 - 9 - 11.

En effet, si dans chacun de ces cas, les cultures de leucocytes n'ont laissé apparaître que des mitoses à 45 chromosomes il n'en reste pas moins que des cultures du seul tissu sanguin ayant été effectués, l'appui des examens complémentaires constituant le "bilan génétique"

est fondamental pour affirmer avec une certaine sécurité - dans la concordance de ces examens avec le caryotype - la constitution X 0 ; or, précisément dans les cinq cas dont nous parlons, aucun de ces examens, pour des raisons diverses, n'ont encore pu être réalisés.

L'intensité du nanisme dysmorphique, l'absence totale de stigmates d'une quelconque fonction gonadique (encore que ces arguments ne soient pas valables pour l'observation n° 8 : 11 ans 1/2) plaident cliniquement en faveur du Turner X 0 dans les quatre premiers cas : on sait cependant la fragilité de ces hypothèses surtout lorsqu'il s'agit de départager les Turner X 0 des mosaïques turnériennes.

Mais c'est la cinquième observation, au sujet de laquelle les réserves les plus sérieuses s'imposent : la taille est certes faible mais le syndrome polymalformatif (qui n'a d'ailleurs pu être exploré assez systématiquement) est peu accentué, et surtout il existe une fonction ovarienne avec règles et seins : lorsqu'on sait la prédominance de ces formes dans les mosaïques X 0 / X X, on ne saurait affirmer qu'il s'agit là, à coup sûr, d'un Turner X 0 en l'absence d'autres examens complémentaires.

Au moment de la réalisation de notre travail, sur la foi du caryotype obtenu, force nous est cependant de faire figurer cette observation dans ce chapitre.

CARYOTYPES X 0 D'AUTRES NATURES

Nous avons dit, au début de cette étude sur la constitution X 0, que le caryotype haplo X était le plus étroitement lié à un phénotype considéré : le nanisme dysmorphique avec infantilisme génital du syndrome de Turner.

Les seules observations où le caryotype X 0 ne coïncide pas avec l'existence d'une dysgénésie gonadique de type Turner sont représentées par cette forme clinique de dysgénésie gonadique particulière caractérisée cliniquement par une ambiguïté sexuelle et anatomiquement par la présence d'une "différenciation gonadique asymétrique".

Sur le plan pathogénique on peut penser que l'existence de tissu testiculaire est sous la dépendance soit d'une mosaïque passée inaperçue : et là, la réponse devra être fournie surtout par les cultures de tissu gonadique (SOHVAL), soit d'un clone X Y épuisé secondairement, soit enfin d'une anomalie de structure du chromosome Y (minute chromosome) pouvant facilement échapper à l'examen.

Voici les quatre observations que nous connaissons :

- FERGUSON-SMITHS et JONHSTON (1960) : enfant d'un an, ambigu sexuel - utérus et 2 trompes - testicule immature d'un côté - streak de l'autre - caryotype X 0 (moelle).
- BLOISE, de ASSIS et coll. (1960) : sujet de 8 ans - 113 cms - ambigu sexuel - utérus rudimentaire avec une trompe à gauche - un testicule de ce côté - un cordon gonadique de l'autre - caryotype X 0 (moelle).
- BOTTURA et FERRARI (1962) : sujet de 9 ans - ni nanisme ni malformation - ambigu sexuel - utérus bicorné et 2 trompes-rien d'un côté - testicule immature de l'autre - caryotype X 0 (moelle).
- ATKINS et ENGEL (1962) : sujet de 26 ans - 122 cms - ambigu sexuel - utérus avec trompe droite - pas de gonade de ce côté a testicule sub normal de l'autre - caryotype X 0 (peau et leucocytes).

On remarque que la présence du caryotype X 0 n'induit paradoxalement pas de retard statural dans l'observation de BOTTURA alors que la présence de ce clone cellulaire tient sous sa dépendance la taille faible des différenciations gonadiques asymétriques relevant de la mosaïque X 0 / X Y.

On ajoute que seule l'observation d'ATKINS a fait l'objet d'une double culture de tissus.

CHAPITRE IV

LE CARYOTYPE XO / XX

LE CARYOTYPE X 0 / X X

INTRODUCTION

Les premiers auteurs à soulever l'hypothèse de l'existence de mosaïque chromosomique dans le syndrome de Turner sont DANON et SACHS qui, en 1957, suspectant un tel fait sur la certitude d'un sexe chromatinien positif.

En 1960, soit un an après la mise en évidence du premier caryotype haplo X, FORD a encore le mérite d'apporter les deux premières observations de Turner avec mosaïque X 0 / X X ; SANDBERG et coll., quelques mois plus tard en publient également deux cas et dès lors ceux-ci se succèdent rapidement : FRACCARO (1960), FERRIER (1961), BLANK (1961) démontrant déjà la fréquence de ce caryotype dans les dysgénésies gonadiques turnériennes.

Les deux premières observations françaises sont dues à de GROUCHY et coll. (1961).

En 1965, GUINET et coll., à l'occasion de 2 cas personnels, en dénombraient une bonne trentaine dans la littérature.

FREQUENCE AU SEIN DES DYSGENESIES GONADIQUES

Il est certain que le nombre croissant d'examens du caryotype, l'amélioration des techniques de cultures, l'extension de celles-ci à une variété plus grande de tissus, concourent à faire découvrir au sein des dysgénésies gonadiques un nombre de mosaïques qui ne cesse de progresser, et tout spécialement du type X 0 / X X.

Cependant si l'expérience de certains auteurs apparaît nettement privilégiée (FERGUSON-SMITH : 36 X 0 / X X : 1965) la fréquence de cette mosaïque au sein des grandes statistiques de dysgénésies gonadiques n'apparaît pas à ce jour aussi importante que l'on pourrait supposer : de la CHAPELLE (1962) en compte 6/24 (25 %) ; JONES (1963) 3/14 (21,4 %) ; LINDSTEN (1963) 7/57 (12,28 %) ; COURT-BROWN (1964) 4/69 (5,8 %) ; NANCE (1964) 1/35 ; LAMY (1965) 4/59 (6,77 %) ; enfin P. JACOBS et KINCH n'en découvrent chacun qu'un seul cas parmi respectivement 17 et 11 aménorrhées primaires avec anomalies du caryotype.

Nous présentons 8 observations de mosaïques X 0 / X X qui représentent dans notre expérience 36,3 % des observations (8 cas sur 22) :

Tableau VII

obser- vations	âge des parents	Age lère consul.	âge statural	âge osseux	enver- gure	O. G. E.	seins	pilosité
12		12	128 8 3/4	10	128	normaux pour l'âge	0	A0 P0
13		15 1/2	145 12		146		0	A2 P2
14	Père : 28 Mère : 26	20	151 13	13	152	infantils	0	A2 P2
15	Père : 24 Mère : 23	17	136 10 1/2	13	145	infantils grandes lèvres non indivi- dualisées	0	A1 P2
16		18	140 11	17	138	normaux	+	A1 P2
17		21	138 10 3/4		142	infantils	+	A0 P2
18		21	149 12 1/2	17	147	normaux	++	A3 P3
19	Père : 30 Mère : 23	17	137 10 1/2	12 1/2	133	normaux	+	A3 P3

aménor- rhée lère	dystrophies	F S H	chromatine drum-sticks	derma- toglyphe	caryotype
oui (12 ans)	naevi pterygium colli cubitus valgus brachymétacarpie V° méta.	6 40	-- ----- 8 %		X0/XX
oui	hyperlaxité articulaire Kosowicz +	160	+		X0/XX
oui	naevi ostéoporose Archibald Kosowicz + cubitus valgus petit goître	6 40	-- ----- 3 %		X0/XX
	lymphoedeme des jambes naevi psoriasis brièveté du cou ostéoporose voûte ogivale anomalie L5 thorax bouclier Kosowicz++ coarctation à minima probable	40 80	+ ----- 5 %	patho- logique	X0/XX
non réglée ré- gulièrément depuis 3 ans	naevi papillomes Kosowicz +		--		X0/XX
oui	naevi ostéoporose bloc L3 - L4 microcéphalie Basedow Kosowicz ++ thorax "bouclier"	80 160	--		X0/XX
non réglée régu- lièrément depuis 3 ans	naevi Kosowicz + adénome thyroïdien		1 côté -- 1 côté + ----- 10 %	non turné- rien	X0/XX
oui	voûte ogivale anomalies mandi- bulaires et dentaires ostéoporose hypertélorisme Archibald épiphysite dorso-lombaire Hürtle	6 40 puis : 160	+ ----- 8 %		X0/XX

si l'on ne tient compte que des caryotypes anormaux ; en tenant compte de l'ensemble des observations, notamment des caryotypes X X avec dysgénésie gonadique seulement probable mais non certaine, nous arrivons à une proportion de l'ordre du quart ($8/30 = 26 \%$) ce qui rapproche notre série de celle de la CHAPELLE.

AGE DES PARENTS

L'expérience générale et personnelle sur la question est assez limitée et ne modifie en rien ce qui a été dit au sujet des Turner X 0. Les trois âges maternels précisés dans notre série concernent deux mères de 23 ans et l'autre de 26 ans. Les âges maternels des 7 X 0 / X X de LINDSTEN vont de 22 à 35 ans ; les mères des 4 malades de COURT-BROWN ont de 26 à 36 ans.

AGE DES MALADES

Nous ne revenons pas sur notre mode de recrutement qui ne débute que dans la période théoriquement prépubertaire : l'âge chronologique de la plus jeune de nos 8 malades était de 12 ans au moment du premier examen ; les sept autres avaient de 17 à 21 ans.

- Taille et âge statural. La taille de nos malades s'échelonne de 128 à 151 cms, représentant un âge statural compris entre 8 ans $1/2$ et 13 ans : la "fourchette" est donc plus grande que pour la série des malades X 0 et, en fixant (arbitrairement) la taille adulte comme atteinte au plus tard à 18 ans, le retard statural de nos malades X 0 / X X varie de 3 ans $1/2$ à 7 ans (au lieu de 5 à 7 ans pour la série X 0).

Il est intéressant de constater que dans l'ensemble des grandes revues de dysgénésies gonadiques auxquelles nous nous référons le recrutement des malades X 0 / X X est du même type que le nôtre, la plus jeune ayant 14 ans. L'écart des tailles est le suivant :

- de la CHAPELLE : 136 à 150 cms
- LINDSTEN : 136 à 154 cms
- COURT-BROWN : 136 à 146 cms
- LAMY : 124 à 146 cms

- Age osseux. Bien que nous soyons en désaccord avec l'expérience de LINDSTEN dont les sept malades ont un âge osseux qui ne varie pas au-delà d'un an par rapport à l'âge chronologique, les âges osseux obtenus dans notre série sont moins uniformément retardés que parmi

nos Turner haplo X. Sur les six âges osseux étudiés (tables de GREULICH et PYLE), nous constatons 3 retards importants, 2 retards discrets, 1 retard intermédiaire.

Tableau VIII : Age osseux dans les mosaïques X 0 / X X

Observations	Age chronologique	Age statural	Age osseux
12	12	8 ans 9 mois	10
19	17	10 1/2	12 1/2
18	adulte (21)	12 1/2	17
16	adulte (18)	11	17
15	17	10 1/2	13
14	adulte (20)	13	13

SILHOUETTE

La silhouette générale est de même type que celle rencontrée dans les Turner X 0, comme le montre l'étude des morphogrammes : la prédominance du diamètre bideltaïdien est constante et le tracé général, souvent adouci par la taille un peu plus élevée, reste classique : à concavité tournée vers le bas.

La note macroskèle est retrouvée avec une fréquence variable : COURT-BROWN : 4/4 ; LINDSTEN : 2/7 ; nous ne l'avons notée que dans une seule observation (n° 15).

Mais la silhouette générale des mosaïques X 0 / X X est encore mieux définie, au premier coup d'oeil, par l'absence ou la présence à divers degrés de caractères sexuels secondaires et notamment d'un développement mammaire, éventualité fréquente chez de telles malades ; nous y reviendrons.

LE SYNDROME POLYMALFORMATIF

Nous suivons le même plan d'étude qu'au chapitre précédent.

I - Anomalies du faciès et du revêtement cutané.

- Les anomalies du cou. Il est certain que les anomalies du cou sont ici moins fréquentes et moins marquées que parmi les Turner X 0 : JONES, de la CHAPELLE, COURT-BROWN n'en signalent aucune parmi leurs malades ; LAMY signale deux implantations basses des cheveux parmi ses 4 malades ; LINDSTEN a en cette matière des données comparables aux nôtres : il signale une implantation basse des cheveux avec cou court et un pterygium colli parmi ses 7 observations ; nous mêmes avons observé une anomalie d'implantation avec cou court (obs. n° 15) et un authentique pterygium colli musculaire et cutané, bien visible de face et de dos (obs. n° 12).

FRACCARO et coll. (1960), de GROUCHY, KLOTZ et coll. (1962) avaient déjà signalé la coexistence d'un pterygium colli et d'un caryotype X 0 / X X.

- Les anomalies stomatologiques. Elles existent également à un degré moindre : LINDSTEN, MOURIQUAND en ont signalé avec pour caractéristique la persistance des dents de lait gênant l'éruption des dents définitives.

Nous avons un cas de ce type : les germes prémolaires visibles radiologiquement sont encore recouverts par la première dentition ; cette malade avait une prognathie mandibulaire et une voûte palatine ogivale (obs. n° 19). Une autre malade avait une voûte palatine ogivale (obs. n° 15).

- Les anomalies du regard. Les observations de cette rubrique s'arrêtent dans notre expérience à la constatation de deux cas d'hypertélorisme ; LINDSTEN signale dans sa série un cas de nystagmus spontané et un ptosis de la paupière supérieure droite ; MOURIQUAND décrit chez une malade X 0 / X X un hypertélorisme avec ptosis de la paupière supérieure gauche.

- Les anomalies cutanées. Il s'agit là d'anomalies qui nous paraissent aussi fréquentes dans les mosaïques X 0 / X X que parmi les malades X 0 et l'expérience de LINDSTEN le confirme :

Nous avons remarqué de nombreux naevi pigmentaires chez six de nos huit malades (75 %) et LINDSTEN chez quatre de ses sept sujets (57 %) sans compter une pigmentation anormale de la peau dans un cinquième cas. LINDSTEN retrouve donc curieusement le même pourcentage de naevi que parmi ses 35 X 0, et notre propre pourcentage est même légèrement supérieur (75 % contre 70 % pour les X 0).

Nous notons en outre dans notre série : un psoriasis, un lymphoedème organisé des membres inférieurs (obs. n° 15), déjà signalé par MOURIQUAND, et des papillomes de la région mammaire (obs. n° 16).

- Thorax en bouclier. A notre sens, la déformation thoracique classique est moins nette parmi les mosaïques turnériennes ; la fréquence d'une certaine féminisation de la silhouette avec développement mammaire n'y est sans doute pas étrangère. La déformation n'est relevée qu'à deux reprises parmi nos huit malades.

La fréquence semble varier suivant les observateurs : un cas sur quatre chez LAMY ; cinq cas sur six pour de la CHAPELLE.

II - Anomalies squelettiques.

Elles revêtent une grande importance : il suffit pour s'en persuader de considérer que pas une seule de nos huit malades n'est totalement exempte de dystrophies squelettiques, même si ces dernières sont souvent moins nombreuses et plus discrètes que celles rencontrées au chapitre précédent.

- L'ostéoporose. Elle est présente dans 50 % de nos observations, fréquence très voisine de celle constatée parmi nos Turner X 0, alors que LINDSTEN ne le constate que chez trois de ses sept malades, c'est-à-dire 43 % au lieu de 71 %, pour les X 0.

- Les membres supérieurs. Le cubitus valgus reste à ce niveau la malformation la plus souvent décrite dans les observations éparses colligées dans la littérature, nous en avons nous mêmes observé deux exemples dont l'un avec brièveté du cubitus. LINDSTEN et COURT-BROWN en signalent également deux cas.

Nous n'avons pas plus trouvé, dans notre série que dans la littérature, d'anomalies radio-cubito-carpiennes de type Madelung ; une de nos malades dont le poignet n'a pas été exploré radiologiquement présentait cependant une anomalie clinique à ce niveau avec hyperlaxité articulaire (obs. n° 13).

Par contre, les dystrophies phalangiennes ne semblent pas rares : nous observons parmi nos huit malades deux signes d'Archibald typiques et dans une troisième observation une brachymétacarpie intéressant le cinquième doigt, ce qui porte les anomalies métacarpiennes à 37,5 % de nos cas (obs. n° 14, 19 et 12).

LINDSTEN rapporte quatre signes d'Archibald, ce qui représente 57 % des malades de sa série, pourcentage pratiquement analogue à celui de sa série X 0 ($21 / 35 = 60 \%$).

- Les membres inférieurs. Sans qu'il ne soit jamais réalisé dans sa forme complète, avec exostose métaphysaire interne, le signe de Kosowicz est indiscutablement présent chez six de nos huit malades X 0 / X X (75 %), ce qui représente une fréquence comparable à celle que nous avons constatée parmi nos malades haplo X (72,5 %).

GIRAUD avait déjà rapporté une observation de mosaïque X 0 / X X avec pour seule anomalie squelettique un Kosowicz positif ; LINDSTEN en note deux parmi ses sept malades (28,5 % contre 71,4 % pour les X 0).

- Le rachis. Là encore notre expérience contraste par une relative richesse avec l'ensemble des observations rapportées où l'on ne note guère que deux cypho-scolioses dorso-lombaires (COURT-BROWN et P. JACOBS).

Trois de nos malades ont en effet des anomalies vertébrales :

- une épiphysite dorsale sévère associée à des malformations des vertèbres cervicales de type platybasie (obs. n° 19)
- une hémisacralisation de L 5 (obs. n° 15)
- un bloc vertébral L 3 - L 4 (obs. n° 17)

- Le crâne. Les anomalies de la boîte crânienne sont rares. LINDSTEN rapporte une déformation de la selle turcique. LOUYOT et coll. une dysplasie médio frontale originale rappelant radiologiquement l'aspect des dysplasies fibreuses, type JAFFE-LIECHSTENSTEIN.

Nous avons nous mêmes constaté une microcéphalie notable (obs. n° 17).

III - Les anomalies viscérales

- Cardiaques. Il faut insister sur leur rareté. Nous n'en avons eu

qu'un seul problème cardiologique, encore que non résolu (obs. n° 15) : il s'agit d'une suspicion de coarctation aortique à minima avec tension artérielle à 16/9 aux membres supérieurs et 13/8 aux membres inférieurs où de plus l'index oscillométrique est asymétrique au dépend de la jambe droite.

Il n'existe aucun signe radiologique et électrique de coarctation. Une angiographie prévue a été différée à ce jour.

On mesurera le caractère exceptionnel des cardiopathies au sein des mosaïques X 0 / X X lorsqu'on saura que VERNANT, colligeant 41 observations de ce type, ne rencontre que trois cardiopathies :

- une CIV (FERGUSON-SMITH : 1960)
- une CIA (MIKKELSEN : 1960)
- un "souffle" sans diagnostic précis (VAHARU : 1962).

- Rénales. Notre expérience est négative à ce sujet : aucune des trois urographies réalisées n'a dévoilé d'anomalies ; de même LAMY et COURT-BROWN ne signalent rien à ce sujet.

Il semble toutefois que l'incidence de reins en fer à cheval ne soit pas négligeable : LINDSTEN en observe deux cas ; de la CHAPELLE un cas avec, chez un deuxième malade, une anomalie de rotation ; d'autres reins en fer à cheval ont été rencontrés (MOURIQUAND, FERRIER...).

IV - Les anomalies sensorielles et neuro-psychiatriques.

- Les anomalies de la vision sont sans aucun doute beaucoup plus rares que dans le syndrome de Turner X 0 et aucune anomalie n'a été décelée au cours des cinq examens ophtalmologiques réalisés chez nos malades.

Nous n'avons relevé qu'un cas de dyschromatopsie chez une malade de LINDSTEN (obs. n° 52).

- Les anomalies de l'audition, si l'on en croit LINDSTEN, sont là encore très fréquentes ($4/7 = 57 \%$).

- Du point de vue neurologique on ne peut que signaler deux observations : l'observation n° 50 de LAMY avec un tableau de dégénérescence cérébelleuse et une observation de MILCU associant hydrocéphalie et comitialité du type "petit mal".

Le développement intellectuel semble des plus variables : LAMY compte deux débiles parmi ses 4 X 0 / X X ; LINDSTEN, qui rapporte quatre examens du QI, ne le trouve qu'une seule fois inférieur à 100, encore que très voisin de ce chiffre (obs. n° 49 : QI verbal : 92 - QI pratique : 99 âge : 18 ans).

Nous disposons de critères d'appréciation pour six de nos malades : deux d'entre elles sont des débiles confirmées par l'examen du QI (obs. n° 15 - QI : 35 ; obs. n° 19 - QI : 48).

une troisième est une instable avec retard scolaire de 2 ou 3 ans, sans débilité mentale

trois malades ont une intelligence normale : l'une a ses deux baccalauréats (obs. n° 16), l'autre, le BEPC, une troisième a été admise au concours national des auxiliaires des P. T. T.

LE SYNDROME D'INSUFFISANCE GONADIQUE

Nul doute que si les observations de Turner X 0 réglées demeurent l'exception, le cadre des dysgénésies gonadiques turnériennes avec mosaïque X 0 / X X renferme au contraire un maximum de ces formes "ovariennes et féminisantes" où l'expression clinique peut aller jusqu'à celle d'un fonctionnement ovarien normal (pilosité harmonieuse, seins, menstruations régulières) contredisant le terme même d'insuffisance gonadique et réduisant parfois à néant les signes d'infantilisme génital.

L'examen clinique va donc permettre essentiellement d'évaluer la fréquence et l'intensité de ces formes cliniques par rapport aux observations de dysgénésies gonadiques turnériennes classiques relevant du même caryotype X 0 / X X.

- Les organes génitaux. Si l'on excepte l'observation n° 12 où les organes génitaux externes infantiles peuvent être considérés comme en rapport avec l'âge (12 ans), nos sept autres malades se répartissent en :

- 3 cas avec organes génitaux externes normaux, en rapport avec l'âge chronologique : obs. n° 16, 18, 19 (utérus perçu au TR, sous AG)

- 4 cas avec organes génitaux externes infantiles : obs. n° 13, 14 (utérus non perçu au TR), obs. 15 (utérus perçu au TR sous AG). Nous n'avons pas observé d'hypertrophie clitoridienne.

COURT-BROWN trouve une prédominance plus nette des organes génitaux externes infantiles (3 cas sur 4) et de même dans les observations éparses de la littérature, l'infantilisme génital externe est le plus souvent relevé (de GROUCHY : 3 fois ; GIRARD, CRAIG, FERRIER, JACOBS).

- La pilosité axillo-pubienne :

- dans l'obs. n° 12, elle est nulle : A0 P0
- dans 2 cas, à l'opposé, elle est pratiquement normale : A3 P3 (obs. n° 18 et 19).
- elle est intermédiaire dans les autres cas, de type P2, dans les cinq observations, accompagnée d'une pilosité axillaire évaluée à 0, 1 (2 fois) et 2 (2 fois).

Au total, la pilosité axillaire est la suivante : 2 fois A0, 2 fois A1, 2 fois A2, 2 fois A3 (A = 12).

la pilosité pubienne : 1 fois P0, cinq fois P2, 2 fois P3 (P = 17).

On voit là encore la prédominance de la pilosité pubienne sur la pilosité axillaire.

LINDSTEN a six malades sur sept avec pilosité axillo-pubienne (A+ P+) dont deux avec pilosité normale (A++ P++).

COURT-BROWN confirme la fréquence de ce caractère sexuel secondaire : 3 pilosités axillo-pubiennes sur 4, dont une tout à fait normale.

On peut d'ailleurs se persuader du caractère plus commun de la pilosité ambosexuelle parmi les mosaïques X 0 / X X en constatant que l'absence de la pilosité axillaire passe de 45,4 % chez nos 11 malades X 0 à 25 % chez nos malades X 0 / X X et l'absence de pilosité pubienne de 27,2 % à 12,5 %.

- Le développement mammaire. Plus encore que par l'aspect des organes génitaux externes ou de la pilosité, c'est par la fréquence d'un développement mammaire satisfaisant que se caractérise cliniquement la dysgénésie gonadique turnérienne avec mosaïque.

Dans notre série, il existe un développement mammaire notable dans 4 cas :

- dans un premier cas, il s'agit de seins petits mais la glande est palpable, les aréoles pigmentées, le mamelon saillant (obs. n° 16)

- dans deux autres cas, le développement mammaire est bien plus net mais la pigmentation est faible (obs. n° 15 et 19)

- dans un quatrième cas, les seins sont normalement développés (obs. n° 18).

Il faut, enfin, tenir compte de ce que parmi nos 4 autres malades dépourvues de seins, l'une n'a que 12 ans...

L'étude des mosaïques X 0 / X X d'autres séries de malades confirme nos propres constatations : en ajoutant aux nôtres les malades de LAMY (deux malades avec seins sur quatre cas), COURT-BROWN (un développement mammaire normal, un autre discret sur quatre cas), LINDSTEN (deux développements mammaires normaux, deux discrets sur sept cas), on voit que sur un ensemble de 23 mosaïques turnériennes X 0 / X X, douze malades ont un développement mammaire notable. En s'appuyant sur cette série, on pourrait écrire que la moitié des malades X 0 / X X ont des seins, avec 15 à 20 % de développement mammaires normaux.

- Le problème des règles. Un certain nombre de mosaïques X 0/XX sont découvertes chez des malades réglées, celles-ci ayant consulté le plus souvent pour un retard statural, mais étant parfois dépistées quasi accidentellement ; une de nos malades était entrée dans le service pour exploration d'un nodule thyroïdien... D'autres malades se présentent avec une aménorrhée secondaire.

Parmi nos 8 mosaïques X 0 / X X, 2 malades sont réglées régulièrement et une autre semble avoir présenté une seule fois un écoulement hémorragique spontané :

- obs. 16 : 18 ans - 140 cms : lères règles : 15 ans - règles normales depuis 3 ans - seins petits - pilosité axillo-pubienne A2 P2.

- obs. 18 : 21 ans - 149 cms : lères règles : 14 ans - règles normales depuis 7 ans - seins normaux - pilosité normale.

- obs. 17 : 16 ans - 138 cms - alors que la malade est suivie dans le service régulièrement pour le contrôle du traitement d'une hyperthyroïdie. Ecoulement hémorragique de 4 jours, spontané (pas d'oestrogénothérapie) - seins sub normaux - pilosité A0 P2.

Nous avons donc 3 malades dans cette série de 8, qui ne peuvent être considérées comme des aménorrhées primaires. Signalons au passage que les deux malades réglées normalement sont précisément celles dont l'âge osseux est très proche de l'âge chronologique. En reprenant la même série de malades qu'au paragraphe précédant, nous constatons que si les quatre mosaïques de LAMY sont des aménorrhées primaires, une des quatre malades de COURT-BROWN est réglée très irrégulièrement depuis l'âge de quinze ans, c'est-à-dire depuis huit années ; elle a une pilosité normale et des seins normaux. Deux des sept mosaïques X 0 / X X de LINDSTEN sont réglées : l'une a 22 ans et a été réglé 4 fois (seins et pilosité normaux), l'autre est réglée régulièrement depuis un laps de seize années (seins discrets - pilosité normale). En ajoutant nos trois malades, nous obtenons finalement six cas de mosaïques X 0 / X X avec règles sur un total de 23 malades (26 %) : il est possible que ce pourcentage soit supérieur à la réalité si l'on considère qu'aucune des six malades de la CHAPELLE n'était réglée et que dans une revue de douze cas publiés isolément nous n'avons trouvé qu'un seul cas de mosaïque X0 / XX réglé, celui de BECKER. Notons enfin que les règles n'existent jamais sans un certain développement mammaire alors que des seins bien développés se voient dans des aménorrhées primaires (Observation n° 19).

Les Examens Biologiques

Ils perdent de leur intérêt chez les malades normalement réglées ; ils confirment dans les dysgénésies gonadiques turnériennes classique le déficit profond de la fonction ovarienne ; ils participent à l'évaluation de celle-ci dans les cas où l'on peut en supposer l'existence.

Le dosage des phénolstéroïdes urinaires et la cytologie uro-vaginale.

a Les phénolstéroïdes ont été évaluées dans deux cas avec aménorrhées primaire (obs. n° 14 et 15) : dans l'un et l'autre cas les taux obtenus (30 ¹⁴µg / 24 H - 14, 3 ¹⁵µg / 24 H) étaient supérieurs à ce que l'on pouvait attendre. Paradoxalement, il n'y avait que des traces indosables dans l'observation 17, malade réglée une fois.

Les deux dosages réalisés par LINDSTEN donnent également des résultats paradoxaux.

- La cytologie vaginale réalisée chez deux aménorrhéiques primaires (obs. n° 15 et 19) ne montrait que dans la deuxième observation des signes nets d'insuffisance oestrogénique, sans atrophie. Elle était en concordance avec la clinique dans l'observation 17, mettant en évi-

dence une imprégnation oestrogénique relative.

La gonadotrophinurie

Le dosage des FSH a été réalisé chez six malades (les deux malades réglées normalement n'ont pas été explorées).

- dans 3 cas, les chiffres obtenus sont élevés : supérieurs à 80 us (obs. n° 17) ou à 160 us (obs. n° 13 et 19)

- dans un cas, le taux des FSH est élevé, mais plus modérément : entre 40 et 80 us (obs. n° 15)

- dans deux cas, il est situé dans les limites physiologiques : entre 6 et 4 us (obs. n° 12 et 14).

Les dosages appellent quelques commentaires :

- dans l'obs. 19 : un premier dosage était physiologique. Ce n'est que 5 mois plus tard qu'un second examen montre une hypergonadotrophinurie bien en accord avec les frottis vaginaux... Les seins sont subnormaux chez cette malade.

- dans l'obs. 17 : l'hypergonadotrophinurie existe malgré l'imprégnation oestrogénique périphérique, le développement mammaire, un écoulement menstruel : ce dernier -il est vrai- non contemporain du dosage.

- dans l'obs. 14 : malgré l'infantilisme génital, le dosage des phénolstéroïdes urinaires est physiologique et le taux des FSH l'est également... taille : 151 cms.

- dans l'obs. 12 : le taux des FSH peut être interprété comme une hypergonadotrophinurie au stade initial (12 ans - 128 cm's).

LINDSTEN, sur six dosages de FSH, obtient 5 taux supérieurs à 45 us, parmi lesquels la malade réglée depuis 16 années ! Le sixième dosage (entre 24 et 45 us) concerne une aménorrhée primaire avec seins normaux.

LAMY obtient parmi ses trois dosages deux taux physiologiques : chez l'une il existait un net développement mammaire, mais l'autre était du même type que notre malade n° 14.

Parmi les 3 malades de JONES celle qui présente des FSH normaux est aussi la seule à présenter un développement mammaire.

Les dosages des 17 céto et 17 hydroxystéroïdes urinaires

Nous n'avons aucune épreuve dynamique dans la série et présentons dans le tableau ci-dessous les résultats du dosage statique de ces stéroïdes urinaires dans six observations (résultats exprimés en mg/24 h.)

Observations	17 céto.	17 O H
12	5, 8	4, 5
13	11	8, 6
14	4, 32	4, 8
15	8, 90	5, 98
17	6	9, 2
19	2, 4	2, 3

Ces examens n'appellent aucun commentaire particulier.

X 0 / X X ET THYROÏDE

Nous ne pouvons que constater l'étonnante richesse de notre groupe de malades du point de vue de la pathologie thyroïdienne.

Quatre de nos mosaïques XX / X 0 présentaient une affection thyroïdienne : si l'une est bien banale (petit goître euthyroïdien), les trois autres sont majeures : il s'agit d'une maladie de Basedow, d'un adénome bénin et d'une tumeur à cellules de Hürtle.

- obs. 14 : petit goître diffus, homogène, non vasculaire.
cholestérol : 2, 10 P B I : 5
1 132 : 2ème h. : 17 % - 4ème h. : 26 %
Querido : 2ème h. : 50 % - 4ème heure : 62 %
(300 u.
TSH)

- obs. 17 : goître remontant à 6 mois, diffus, vasculaire, avec tachycardie (130), exophtalmie +, de Graeffe +, thermophobie, moiteur, léger amaigrissement. Métabolisme de base : + 49 cholestérol : 1,75
1 131 : 2ème h. : 66 % - 6ème h. : 41 % - 24ème h : 29 % Traitement : onze mois d'antithyroïdiens de synthèse avant la réalisation d'une thyroïdectomie subtotale.
- obs. 18 : nodule thyroïdien à la base du lobe droit, volume d'une prune : motif unique de consultation.
Euthyroïdie. Métabolisme : 0 P B I : 4,9
Cholestérol : 2,10 réflexogramme : 260 ms
Cartographie : caractère hypocaptant, "froid" du nodule.
Lobectomie droite.
Ana-Path : adénome à moyennes vésicules colloïdes (P. GUINET)
- obs. 19 : consulte pour aménorrhée primaire.
Découverte d'un goître multinodulaire, dur, fixe, avec signes de compression et adénopathie cervicale supérieure gauche.
Malignité affirmée cliniquement.
Métabolisme : 8 % cholestérol : 2,30
Lobectomie totale droite, subtotale gauche
Ana-Pathh : tumeur à cellules de Hürtle (P. GUINET)
Radiothérapie complémentaire (4 500 r.) ; traitement freinateur (CYNOMEL).
Suivi régulièrement depuis 1964 ; non revue depuis septembre 1966.

Nous n'avons trouvé aucun équivalent de cette remarquable série dans la littérature, concernant la mosaïque X 0 / X X.

A propos de la maladie de Basedow, signalons qu'avant la période des caryotypes, GUINET avait déjà observé la concomittence d'une hyperthyroïdie et d'un syndrome de Turner.

X 0 / X X ET SEXE CHROMATINIEN

Point n'est besoin d'insister encore sur l'intérêt de la recherche du sexe chromatinien tant il apparaît évident. Nous avons signalé, au chapitre précédent, le cas de l'observation n° 19 dont un premier

caryotype n'avait mis en évidence que des mitoses à 45 chromosomes, la mosaïque n'étant découverte que lors d'un deuxième examen réalisé sur la seule discordance avec un test de BARR positif ; nous pouvons ici signaler l'exemple opposé (obs. n° 12) d'une mosaïque découverte lors d'un deuxième examen, le premier résultat (46 XX) contredisant le sexe chromatinien négatif.

Le sexe chromatinien a été recherché par le test de BARR (chromatine buccale) chez nos 8 malades ; pour cinq d'entre elles, la recherche des drum-sticks dans les polynucléaires a été en outre réalisée.

- Pour le test de BARR, nous avons obtenu :

- + quatre examens positifs
- + quatre examens négatifs

- Pour les drum-sticks, réalisés cinq fois :

- + trois cas avec drum-sticks supérieurs à 5 % (sexe chromatinien positif)
- + un cas avec drum-stick égal à 5 %
- + un cas avec drum-stick inférieur à 5 % (sexe chromatinien négatif)

En signalant :

- que parmi les cinq observations comportant drum-sticks et frottis buccal, les deux résultats sont en harmonie quatre fois, en opposition une fois (obs. n° 12 : drum-stick : 8 % - chromatine : négative)

- que le cas avec drum-stick égal à 5 % avait une chromatine positive (obs. n° 15)

- que dans un cas, alors que drum-sticks (3 %) et sexe chromatinien (négatif) laissaient prévoir un caryotype haplo X, ce dernier examen mettait en évidence une mosaïque X 0 / X X avec grande prédominance des mitoses à 46 chromosomes : seule la taille du sujet (obs. n° 14 : 151 cms ; ni seins, ni règles, Archibald +) pouvait laisser cliniquement prévoir le fait.

- enfin que dans l'observation 18, le frottis buccal montrait d'un côté un examen positif, de l'autre l'absence de masse chromatinienne, laissant d'emblée prévoir la mosaïque. On pourrait rapprocher ce cas de celui de CRAIG dévoilant une asymétrie manifeste entre les sexes

chromatiniens ou les caryotypes (frottis buccal et cutané, cultures de peau) suivant le côté droit ou gauche du prélèvement.

Comme le montre notre propre série, on conçoit que le sexe chromatinien soit variable dans les cas de mosaïque ; c'est ici qu'on voit l'avantage - avec une technique excellente et un observateur entraîné - d'apprécier le pourcentage des masses chromatiniennes dans le frottis buccal, comme on s'y astreint pour l'observation des drum-sticks.

On voit alors que même si le résultat est globalement positif, le pourcentage des masses est inférieur à celui rencontré dans un lot-témoin de femmes normales (de la CHAPELLE - moyenne X 0 / X X : 21 % - moyenne témoins : 31 %) ; mais la difficulté provient de la variation des résultats chez un même malade suivant le tissu examiné.

Le tableau ci-dessous expose les résultats des examens de sexe chromatinien dans les grandes statistiques comportant plusieurs mosaïques X 0 / X X étudiées de ce point de vue.

	BARR +	BARR -	drum-stick } 5 %	drum-stick < 5 %
LINDSTEN 6 cas	6			6
COURT-BROWN 4 cas	3	1	2	2
de la CHAPELLE 6 cas	5	1	5	1
LAMY 4 cas	3	1		
GUINET 8 cas	4	4	3 + 1 "limite"	1
Total	21/28 75 %	7/28 25 %	11/21 52 %	10/21 48 %

Tableau IX : X0 / XX : Sexe chromatinien

Nous voulons faire quelques observations au sujet de ce tableau :

- parmi les six BARR + de LINDSTEN, deux n'ont respectivement que 7 % et 9 % de corpuscules chromatinien.

- nous avons classé dans les BARR - le cas n° 50 de LAMY qui ne comporte que 1 % de corpuscules chromatinien. Parmi les trois BARR +, un cas ne comporte que 6 % de masses.

- le pourcentage très supérieur (3/4) de sexes chromatinien positif au test de BARR (frottis buccal, cutané ou vaginal) est bien retrouvé dans l'ensemble de la littérature : en revoyant dix sept observations éparses, nous avons noté douze cas BARR + : 71 %, 5 cas BARR - : 29 %.

- la taille moyenne des 21 BARR + du tableau est de 141, 5 cms
la taille moyenne des 7 BARR - du tableau est de 142 cms

- la discordance entre le pourcentage élevé de BARR + (75 %) et celui, plus modeste, des drum-sticks supérieurs à 5 % (52 %) est essentiellement due aux résultats de LINDSTEN : ceux-ci n'ont rien de paradoxal si l'on sait que dans le laboratoire de cet auteur les drum-sticks sont à 0 % - sans variation aucune - dans tous les cas de Turner X 0 ; dès lors, en considérant ces six examens de drum-sticks (dont tous sont supérieurs à 0 %), comme s'ils étaient supérieurs à 5 %, c'est-à-dire correspondant dans notre propre expérience à un sexe chromatinien positif, on transformerait les 52 % de notre tableau en 81 % et c'est finalement bien comme cela qu'il faut voir les choses.

Nous présentons dans le tableau suivant le détail des mitoses respectivement à 45 et 46 chromosomes observées pour chaque caryotype réalisé dans notre série :

Observations	mitoses 46 X X	mitoses 45 X 0
12	39	18
13	9	7
14	14	3
15	5	14
16	4	19
17	19	7
18	11	5
19	5	12

Tableau X : Analyse des mosaïques, répartition des mitoses

MOSAÏQUES X 0 / X X D'AUTRES NATURES

Sans conteste l'ensemble de nos observations, de même que la totalité des mosaïques X 0 / X X étudiées dans les statistiques de LINDSTEN, COURT-BROWN, de la CHAPELLE et LAMY appartiennent par la taille et le contexte malformatif au seul et même cadre des dysgénésies gonadiques turnériennes avec les "retouches" apportées avec plus ou moins de netteté par le clone X X : nanisme souvent un peu moins marqué, syndrome malformatif atténué, féminisation à divers degrés plus fréquente...

Cependant, ce cadre à propos duquel - du fait du caryotype non haplo X - certains auteurs continuent de parler de "pseudo Turner" - N'est pas seul à revendiquer la mosaïque X 0 / X X.

Nous voulons ici parler de la part, de plus en plus grande, à en juger par les observations les plus récentes, que prend la mosaïque qui nous intéresse dans le cadre des dysgénésies gonadiques "pures".

Le premier cas de ce type où l'on pouvait suspecter la mosaïque

X 0 / X X (caryotype X X - sexe chromatinien négatif) appartient à HADDAD (1962).

Les deux premiers caryotypes X 0 / X X sont deux malades de l'étude de JONES (1963) dont les tailles respectives sont de 172,5 cms et 162,5 cms. SOHVAL (1964) en apporte un troisième cas (177 cms, quelques naevi, ni seins ni règles, FSH : 200 us, 2 streaks typiques). En 1965, sur une revue de 36 X 0 / X X, FERGUSON-SMITH compte 7 tailles normales (20 %) : si cette proportion semble élevée, la fréquence des mosaïques X 0 / X X dans les dysgénésies gonadiques à taille normale ou énuchoïde est confirmée par de récentes observations françaises (1966) : 4 cas de SERMENT et coll. (tailles : 1 m 67 - 168 - 165 - 167 - 2 aménorrhées secondaires - 1 anomalie rénale), 1 cas d'AUBERT et coll. (173, infantilisme génital, FSH élevés, Kosowicz +).

En dehors de ce cadre particulier, deux seules observations de mosaïque X 0 / X X nous paraissent dignes d'être citées :

- le cas de WARREN et coll (1964) avec hypertrophie clitoridienne et hirsutisme progressif chez une malade de morphotype turnérien ; virilisation en rapport avec le développement adénomateux de cellules hilaires du type Leydigien.

- le cas de CONEN et ERKMAN (obs. n° 1 - 1963) : observation unique en son genre de dysgénésie testiculaire bilatérale chez un pseudohermaphrodite mâle.

En clôturant ce chapitre, remarquons que si des mosaïques X 0 / X X ont été découvertes par recherche systématique chez des naines, en dehors de toute dysgénésie gonadique (VOORHESS et coll. - 1963 : 6 observations), il n'existe aucune observation de dysgénésie gonadique avec gonosytome ou de différenciation gonadique asymétrique (dysgénésie testiculaire unilatérale) relevant de cette aberration chromosomique.

C H A P I T R E V

LE CARYOTYPE X Y

LE CARYOTYPE X Y

INTRODUCTION

Nous présentons ici deux observations qui n'ont de commun que le caryotype masculin normal X Y. Aussi le plan de cette étude ne peut être calqué sur celui des deux chapitres précédents et nous séparons en deux rubriques distinctes notre exposé.

Dans une première partie -à propos de l'observation n° 20- notre sujet concernera cette forme frontière des dysgénésies gonadiques : la différenciation gonadique asymétrique.

Dans la seconde partie -à propos de l'observation n° 21- notre sujet sera celui des dysgénésies gonadiques avec gonocytome.

I - LA DIFFERENCIATION GONADIQUE ASYMETRIQUE

Définition - Nosologie.

Nous utilisons le terme de "différenciation gonadique asymétrique" (BERGADA - 1962) de préférence à celui de dysgénésies gonadiques "atypiques" ou "mixtes" que préfère SOHVAL (1964), encore que certains parlent de "différenciation testiculaire unilatérale" (JEUNE) ou de "dysgénésie gonadique unilatérale avec testicule" (TURNER).

L'essentiel étant de souscrire à une définition commune qui ne peut relever que de l'anatomie macro et microscopique ; aussi disparates que puissent en être les observations, dans leur aspect clinique, la différenciation gonadique asymétrique répond aux critères suivants :

- présence d'une gonade à structure testiculaire normale ou dysgénésique d'un côté :

cette gonade peut être en situation intra abdominale ou plus basse : orifice interne du canal inguinal, bourrelet labio-scrotal, hémiscrotum. Selon HAMBLÉN les altérations histologiques sont d'autant plus marquées que le testicule a moins migré.

- présence de l'autre côté d'une gonade indifférenciée du type turnérien :

cette gonade est toujours en situation intra-abdominale. Parfois, elle peut manquer totalement et ces observations sans gonade opposée rentrent, depuis SOHVAL, dans ce cadre des différenciations asymétriques.

- signalons une troisième variété anatomique "frontière" qui sert de lien avec les dysgénésies gonadiques turnériennes à forme testiculaire, masculinisante : la forme avec "gonades hypolasiques bilatérales intra-abdominales" (GRUMBACH) l'une ne contenant aucun élément germinatif et l'autre ayant subi une évolution du type testicule rudimentaire avec présence de tubes séminifères.

Ainsi placées, par leur définition même, à la croisée des chemins entre les dysgénésies gonadiques turnériennes et les dysgénésies testiculaires bilatérales du type du "syndrome des testicules rudimentaires" (WILKINS), le cadre nosologique des différenciations gonadiques asymétriques se situe essentiellement - encore que certaines observations soient exemptes d'ambiguïté génitale externe (JOB 1966 - WILLEMSE - LAMBERT - TURNER) - au sein des pseudo hermaphrodismes mâles.

Le caryotype X Y dans les différenciations gonadiques asymétriques

Une étude exhaustive des différenciations gonadiques asymétriques n'est pas notre but, nous voulons plutôt, à l'occasion de l'observation que nous présentons, voir quelle est ici la place du caryotype X Y et s'il tient sous sa dépendance un certain nombre de traits phénotypiques communs.

Nous avons relevé 40 observations de différenciation gonadique asymétrique avec caryotype dans la littérature. Nous reproduisons ces données dans le tableau ci-après :

Tableau XI : Différenciation gonadiques asymétriques et caryotype

X 0	- BLOISE - DE ASSIS - BOTTURA - FERRARI 1960 - FERGUSON SMITH - JOHNSTON 1960
4 cas	- BOTTURA - FERRARI 1962 - ATKINS - ENGEL 1962
X Y	- BERGADA - CLEVELAND - JONES - WILKINS 1962 : 4 cas - LAMY - de GROUCHY - NEZELOFF - MUSSET - BELLAISCH 1963
9 cas	- TETER - PHILIP - WECEWICZ 1964 - TETER 1965 : 2 cas - GUINET - DE GROUCHY - TOURNIAIRE - ZECH 1965
X0/XY	- MILLER - BREG - JAILER 1960 : 2 cas - LAMBERT - NETTER 1962 - GOODLIN 1962 - BERGADA - CLEVELAND - JONES - WILKINS 1962 - WILLEMSE - VAN BRINCK - LOS 1962 - TURNER - GREENBLAT - DOMINGUEZ 1963 : 2 cas - JOB - de GROUCHY - CUKIER 1963
17 cas	- LEWIS - MITCHELL - FOSS 1963 - COURT-BROWN - HARNDEN - JACOBS - MAC LEAN - MANTLE 1964 - GREENBLATT - DOMINGUEZ - MAHESH - DEMOS 1964 : 2 cas - BORCHI - BIGOZZI 1965 - JEUNE - DE PERETTI - MOLLARD - HERMIER - LAURENT - COUETTE 1966 - JOB - CANLORBE - de GROUCHY - CENDRON - ROSSIER 1966 - RUSSEL - MOSCHOS - BUTLER - ABRAHAM 1966
X0/Xy d.	- CONEN - BAILEY - ALLEMANG - THOMPSON - EZRIN 1961
3 cas	- VIGNETTI - FERRANTE - CAPOTORTI - PATANE 1965 - de GROUCHY - LASSERRE - MARAUD - de SOZA - BROUSTET 1966

Mosaïques complexes ou rares

X0/XY - ROSS - TIJO 1965

X0/XYis/XydYis

- KLEVITT - MELLMAIN - EBERLEIN 1963

X0/XXY

- WARKANY - CHU - KAUDER 1962

X0/XX/XY - SHUSTER - MOTULSKY 1962

X0/XX/XY/XXY

- SIEBNER - SCHOCK 1964

XX/XY - OVERZIER 1964

XY/XX/XXY1

- BURGIO - SEVERRI - BISCATTI 1966

TOTAL : 40 observations

Caryotype avec gonosome Y	: 36	90 %
Caryotype avec clone X0	: 29	72,5 %
Mosaïque X0/XY	: 17	42,5 %
en incluant X0/Xyd	: 20	50 %

On voit que sur un ensemble de 40 cas le caryotype X Y est présent 9 fois, soit 22,5 % des cas. Les 7 observations répondant réellement à notre définition et comportant un caryotype X Y sont celles de BERGADA (4 cas), LAMY (publiée également par MUSSET), TETER (avec PHILIP et WACEWICZ, puis aux Journées de la Pitié - 1965) et GUINET.

Malheureusement, les observations de BERGADA ne sont pas utilisables individuellement, trop pauvres en renseignements cliniques ; elles sont en tout cas indiscutables sur le plan nosologique avec dans les 4 cas (obs. n° 3 - 5 - 10 - 12) :

- un testicule d'un côté, normal dans sa structure, sauf dans le cas 10 où l'on ne trouve que quelques tubes séminifères au milieu d'un stroma fibreux.

- une gonade de type turnérien de l'autre côté ; avec une structure originale dans le cas 12 faite de 2 types de cellules :

- + une majorité de fibroblastes avec des cellules indifférenciées du type des cellules mésenchymateuses des gonades embryonnaires

- + quelques grandes cellules en ilots, considérées comme de type "germinales".

Sur le plan clinique les malades sont tous des ambigus sexuels : deux d'entre eux sont des enfants avec masculinisation externe prédominante : organe péno-clitoridien, fusion labio-scrotale incomplète ; sinus uro génital ; pas de vagin : se rapprochant du type C de la classification de P. GUINET. Les deux autres sont des sujets de 13 et 20 ans, se rapprochant du type D et élevés en filles.

Trois autres observations peuvent être présentées plus en détail :

Age	GUINET 18	LAMY 26	TETER 19 1964
Sexe légal	M	F	F
Taille cm	155	184	170
Organes génitaux externes	organe péno-clitori- dien : (4 cm) - pré- puce incomplet scro- tum à plis transver- saux fente médiane cavi- té sinusienne orifice mictionnel périnéal	clitoris normal ébauche petites lèvres grandes lèvres fusion- nées vers l'arrière en avant : orifice ovoï- de sinus uro- génital	organe péno-cli- toridien (6 cm) grandes lèvres à plis transversaux petites lèvres atro- phiques urèthre débou- chant à la base du phallus - vagin de 8 cm
	Type C	Type D	Type D
Organes génitaux internes	utérus côté D : masse poly- lobée - 2 pédicules : l'un solidaire de la corne utérine, l'autre de l'orifice interne du canal inguinal. côté G : petite masse ("pois") reliée à l' l'utérus	à droite : microtestes dysgénétiques - tubes en régression hyaline tissu interstitiel ++ quelques cellules de Leydig - à gauche : rien	à droite : gono- cytome III "in situ" sur testi- cule dysgénéti- que - à gauche : stroma fibreux
Ana-Path	à droite : tubes sémi- nifères immatures tissu Leydigien ++ à gauche : tissu con- jonctif - quelques for- mations mésonéphro- tiques	à droite : microtestes dysgénétiques - tubes en régression hyaline tissu interstitiel ++ quelques cellules de Leydig - à gauche : rien	à droite : gono- cytome III "in situ" sur testi- cule dysgénéti- que - à gauche : stroma fibreux

Tableau XII : Différenciation gonadique asymétrique : caryotype XY

Certes, ces trois observations ont pour point commun de faire partie du cadre clinique des pseudo hermaphrodismes mâles avec ambiguité sexuelle du "Deuxième groupe" de GUINET (types B - C - D) mais elles se scindent en deux groupes sur le plan du sexe apparent et de la taille :

- d'un côté : le malade de GUINET de morphotype masculin, aux caractères sexuels secondaires de type mâle (pilosité ombilico-pubienne ; rasage tous les deux jours) au comportement psycho-sexuel normal (érections ; intérêt pour les femmes), mais surtout différent des malades de LAMY et TETER par la taille très médiocre.

- de l'autre : les deux autres malades caractérisées par leur grande taille, franchement eunuchôide chez la malade de LAMY (184 cms) et leur sexe légal opposé. Pour ces deux malades, les organes génitaux externes sont à orientation plus féminine que dans le cas précédent et, malgré une assez nette virilisation apparue à l'âge de 13 ans, le sujet de TETER, avec son vagin profond de 8 cms, l'abouchement indépendant des voies urinaires sans cavité sinusienne, la présence d'un utérus et de deux trompes, possède les organes génitaux les moins ambigus.

Ce même auteur rapporte en 1965 deux autres observations de différenciation gonadique asymétrique avec caryotype X Y, habitus féminin eunuchôide, mais les renseignements cliniques sont très pauvres pour l'une d'elles ; l'autre mesure 168 cms et présente une ambiguïté de type D.

Constatation faite de ces divergences, faut-il en conclure que notre malade est une mosaïque X 0 / X Y passée inaperçue ? Certes la fréquence prédominante de cette mosaïque dans les 38 observations avec caryotype (42,5 % et 50 % si l'on inclut les trois observations X 0 / X y avec délétion partielle du gonosome Y) permet à elle seule de se poser la question.

+ L'argument du sexe légal n'est guère valable lorsqu'on sait que des malades, comme celui qui nous intéresse et ceux de BLOISE, BURGIO, SIEBNER, étaient élevés en garçon sans testicule palpable et qu'à l'opposé, le malade d'ATKINS était considéré comme une fille, malgré la présence d'une gonade en position inguino-scrotale. Nous signalons cependant que parmi 14 différenciations gonadiques asymétriques avec caryotype X 0 / X Y nous relevons 10 sujets élevés en fille (71,4 %), trois sujets élevés en garçon (BERGADA - JOB 1963 - LEWIS), un sujet inclassé, parce que ambigu sexuel évident dès les premiers jours de la vie (JEUNE).

+ La taille est plus intéressante à considérer : lorsqu'elle est notée dans les observations de mosaïque X 0 / X Y, elle est toujours nettement déficitaire, sauf dans une observation de JOB (1966) où elle est pratiquement normale.

+ Des stigmates turnériens sont également souvent remarqués : notre observation en était exempte ; de même pour les deux sujets de GREENBLATT, une observation de JOB (1963), les cas de WILLEMSE, LEWIS. Par contre, un malade de LAMBERT avait de nombreux naevi ; les deux malades de TURNER avaient des dysmorphies plus nettes avec, pour l'une, ébauche de pterygium colli ; une malade de JOB (1966) avait un signe de Kosowicz ; RUSSEL a présenté récemment l'observation de deux jumelles monozygotes de morphotype turnérien typique, l'une - avec hypertrophie clitoridienne - est un Turner haplo X classique avec deux "streaks" fibreux ; l'autre est une différenciation gonadique asymétrique avec testicule immature à droite, à l'entrée de l'orifice interne du canal inguinal, et "streak" avec stroma ovarien à gauche ; le caryotype X 0 / X Y : la présence de ce clone X Y apporte essentiellement, par le gonosome Y, la "testiculo-détermination" qui lui est propre et accessoirement une taille supérieure de 2,5 cms par rapport à la jumelle X 0.

Cette observation est une preuve de la parenté étroite entre le syndrome de Turner et la différenciation gonadique asymétrique.

Finalement, en ce qui concerne notre malade, nous avons soulevé la discussion sans résoudre le problème de façon formelle : et bien qu'il puisse s'agir d'une mosaïque, nous ne saurions en aucun cas l'affirmer. La solution viendra sans doute à la lumière de nouvelles observations de différenciation gonadique asymétrique avec caryotype X Y.

Différenciation gonadique asymétrique et gonocytome.

+ On sait que les gonades dysgénétiques sont susceptibles de donner lieu à des processus malins et l'on n'ignore pas la contribution de TETER à l'éclaircissement de ces problèmes.

+ On sait aussi la fréquence de telles tumeurs sur les testicules en position intra-abdominale, d'autant que leur structure est alors presque toujours assez profondément altérée.

Dans ces conditions, on conçoit aisément que les différenciations gonadiques asymétriques réalisent les conditions favorables à l'éclosion de gonocytomes.

Cependant, en présence d'un processus malin, la difficulté de classement provient de l'évolution même de la tumeur qui parfois est à un stade prolifératif tel qu'il n'est plus possible de reconnaître la structure originelle de la gonade : dans ces conditions avec SOHVAL et JEUNE il convient de faire preuve de rigueur dans le classement nosologique de ces faits ; seules seront considérées comme appartenant au cadre des différenciations gonadiques asymétriques les observations où le gonocytome est observé dans une gonade dont la structure testiculaire est nettement reconnue.

C'est ainsi que pour ne considérer que les observations avec caryotype, nous avons retenu 6 observations :

- celle de TETER, avec caryotype X Y que nous avons présentée
- l'observation de LEWIS et coll. : gonocytome I sur testicule ectopique gauche. Laparotomie plusieurs années plus tard : gonade avec stroma sans spécificité à droite. Le caryotype est X 0 / X Y.

- 2 observations de MILLER : la lère concerne une malade de grande taille du type dysgénésie gonadique pure. L'autre est de phénotype turnérien. Les deux ne possèdent qu'une seule gonade : testicule dysgénétique, siège d'un gonocytome I. Le caryotype est X 0 / X Y dans les deux cas.

- le cas de GOODLIN : streak d'un côté
testicule immature de l'autre avec gonocytome I. Le caryotype est X 0 / X Y.

- une observation d'OVERZIER : une seule gonade : testicule immature : siège d'un gonocytome III. Une formation bisexuelle a été vue. Le caryotype est XX / X Y.
Cette observation appelle quelques réserves sur la possibilité d'un hermaphrodisme vrai (taille : 173 cms, élevée en fille).

Le caryotype rapproche de ce cas celui de BAIN et SCOTT que nous n'avons pas compté parmi les différenciations gonadiques asymétriques, bien que les auteurs l'aient présenté comme tel : sujet de 24 ans, élevé en fille - 170 cms - streak d'un côté - volumineuse tumeur de l'autre de type gonocytome I sans structure reconnaissable.

A notre sens, cette observation doit être refusée, de même que les observations suivantes :

- deux cas de TETER concernant des sujets d'habitus ♀ à taille normale haute (165 et 170 cms)

+ dans le premier cas, il existe d'un côté une gonade turnérienne, de l'autre, une volumineuse masse tumorale de structure complexe (gonocytome I et III - choriocarcinome).

+ dans le deuxième cas, il existe aussi une gonade turnérienne associée à une gonade dysymétrique de nature indéterminable associée à un gonocytome I.

Les deux caryotypes sont X Y.

- un cas de CARPENTIER et col. : femme hirsute de 27 ans - gonade rudimentaire d'un côté - volumineuse tumeur de l'autre : gonocytome I. Le caryotype est X Y.

II - LES DYSGENESIES GONADIQUES AVEC GONOCYTOMES

Ce sujet - à propos de l'observation que nous présentons ici - vient de faire l'objet d'une étude complète dans la thèse de M. Th. EYRAUD inspirée par GUINET dont nous nous inspirons.

Les observations de dysgénésies gonadiques avec gonocytomes y sont classées suivant quatre grandes formes cliniques, la première de celles-ci nous retiendra essentiellement puisque la malade qui nous concerne s'y intègre et que nous retrouvons en exclusivité le caryotype X Y.

1° Cette forme clinique - la plus fréquente et la plus intéressante - concerne les sujets à habitus extérieur féminin, taille normale ou eunuchoidale, aménorrhée primaire, sans malformation associée.

Autrement dit, si l'on ose ce crime de "lèse-classification" il s'agit là de dysgénésies gonadiques pures... avec gonocytome : si ces termes peuvent en effet choquer par leur juxtaposition, il n'en reste pas moins vrai que sur le plan clinique la présence d'une tumeur gonadique peut rester très longtemps muette et la démarche de l'endocrinologue franchir successivement les deux étapes diagnostiques.

Il n'en est pas toujours ainsi et lorsque le gonocytome "parle", c'est toujours dans le sens d'une virilisation : un morphotype androïde, une évolution masculinisante des organes génitaux, à un moindre degré une hypertrophie clitoridienne doivent faire hautement suspecter une tumeur gonadique.

Vingt six observations sont ainsi réunies concernant cette forme clinique ; 14 ont une étude du caryotype : celui-ci montre une prédominance X Y écrasante (12 cas) avec un X 0 / X Y et un X X / X Y.

Notons en passant que nous retrouvons là trois observations que nous avons signalées aux paragraphe précédent associant une apparence clinique de dysgénésie gonadique pure, une différenciation gonadique asymétrique et un gonocytome (obs. TETER : X Y - obs. MILLER : X 0 / X Y - obs. BAIN : X X / X Y.

Nous isolons dans le tableau suivant les sujets de caryotype X Y en les extrayant du tableau I du travail de M. Th. EYRAUD.

Tableau XIII : DYSGENESIE GONADIQUE AVEC GONOCYTOME
ET CARYOTYPE XY

Tableau XIII

Auteurs	CARPENTIER 1956	TETER 1960 TARLOWSKI	TETER 1960	TETER 1962	TETER 1964	TETER 1965
<u>Age</u>	27	26 cas (I)	20 cas (4)	21	19	33
<u>Sexe légal</u>	F (V)	F (V)	F	F (V)	F (V)	F
<u>Taille</u>		182	163	164	171	165
<u>Seins</u>		menus	0	+	+	menus
<u>O.G.E.</u>		organe péno-clitoral ; vulve infantile ; vagin ébauché.	infantils clitoris ++	infantils clitoris +++	normaux clitoris ++ vagin étroit	clitoris ++
<u>utérus</u>		foetal	foetal	normal	hypoplasique	normal
<u>gonade D</u>	rudimentaire	gonocytome I stroma conjonctif hyalinisé infiltration lymphocytaire	volumineux gonocytome I	gonocytome III encapsulé	nodules : gonocytome I + III avec cellules géantes	gonocytome I + III choriocarcinome
<u>gonade G</u>	gonocytome I volumineux	rudimentaire stroma ovarien restes de mesonephros qq. cellules leydigiennes	rudimentaire stroma aspécifique	streak stroma ovarien formations bisexuelles ; gonocytome III au début	nodules : gonocytome III sur dysgénésie testiculaire probable	streak stroma aspécifique
<u>F S H</u>		élevées	élevées	élevées	élevées	
<u>chromatine</u>	--	--	--	--	--	--
<u>caryotype</u>	X Y	X Y	X Y	X Y	X Y	X Y

Auteurs	TETER 1965	TETER 1965	BROGGER 1965 STRAND	COHEN 1965 SHAW	COHEN 1965 SHAW	GUINET 1966
<u>Age</u>		29	18	20 soeurs -----	27	24
<u>Sexe légal</u>	F (V)	F	F	F	F	F
<u>Taille</u>	170	170	164	156	168	170
<u>Seins</u>	0	0	presque nul	+	+	0
<u>O. G. E.</u>	organe pénoclitorial petites lèvres infantiles vagin : 8 cm	clitoris ++	normaux	infantils clitoris ++ petit vagin	normaux	infantils clitoris nor- mal
<u>utérus</u>	hypoplasique	hypoplasique	hypoplasique	hypoplasique	col normal utérus hypoplasique	atrophique
<u>gonade D</u>	gonocytome III "in situ" sur testicule dysgénétique	gonocytome I sur dysgénésie impossible à préciser	volumineux gonocytome I	gonade rudi- mentaire gonocytome III	même aspect que sa soeur	gonade dysgénétique
<u>gonade G</u>	streak stroma aspé- cifique	streak stroma aspé- cifique	bilatéraux	gonade rudi- mentaire gonocytome III	même aspect que sa soeur	gonade aplasique gonocytome II au début 2° observation mondiale
<u>F S H</u>		élevées	élevées			élevées
<u>chromat.</u>	--		--	-- D.S. : 0 %	-- D.S. : 0 %	-- D.S. : 15 %
<u>caryotype</u>	X Y	X Y	X Y + satellite (D)	X Y qq. X 0 (leucocytes)	X Y qq. X 0 (gonade D.)	X Y

Ce tableau appelle quelques remarques :

- la présence de 5 cas avec virilisation à traduction clinique ou biologique (lettre V) sans compter ici l'hypertrophie clitoridienne présente 8 fois sur 11.

- la taille relativement modeste de l'une des deux soeurs de COHEN et SHAW et la suspicion d'une mosaïque X 0 / X Y chez ces deux malades.

- la fréquence égale des gonocytomes I et III.

- l'originalité de la malade de GUINET :

- + par le type histologique du gonocytome : type II
- + par la présence d'un petit syndrome malformatif :
ostéoporose - hyperostose frontale interne - daltonisme incomplet - le signe de Kosowicz est douteux.
- + par la présence de drum-stick dans les polynucléaires alors que la chromatine buccale est trouvée deux fois négative par deux observateurs différents.

Il faudrait ajouter ici deux observations de dysgénésie gonadique avec gonocytome chez des sujets jeunes (6 ans) sans ambiguïté sexuelle, sans nanisme et dysmorphies turnériennes, porteurs de gonocytomes III développés au dépend de gonades indifférenciées et d'un caryotype X Y : il s'agit de 2 jumelles (FRASIER - 1964).

On est conduit à penser que ces sujets évolueraient vers l'âge adulte dans le sens de la forme clinique ci-dessus décrite.

Enfin, en ce qui concerne la fréquence relative du caryotype X Y dans les deux types de dysgénésie gonadique à grande taille et aménorrhée primaire, les pures et celles avec gonocytome, on voit que ce caryotype prédomine dans les deux cas, mais la proportion est réellement écrasante dans les dysgénésies gonadiques avec gonocytome :

sur un ensemble de 44 dysgénésies gonadiques pures, le caryotype X Y est relevé 20 fois (45,5 %) arrivant ainsi largement en tête ; mais la formule X X a une fréquence également très notable : 13 cas (29,5 %). Sur un total de 14 dysgénésies gonadiques - d'apparence pure - avec gonocytome, le caryotype X Y, nous l'avons vu, avec 12 des cas, représente 85,7 % des cas.

Si l'on ajoute, de part et d'autre, les mosaïques contenant le

gonocytome Y, ce dernier est représenté dans 56 % des cas de dysgénésie gonadique pure ... et dans 100 % des cas dans les dysgénésies gonadiques - d'apparence pure - avec gonocytome.

On en tire deux conclusions capitales :

- plus du tiers (12/32) des malades chez qui le caryotype est X Y et le diagnostic clinique "dysgénésie gonadique pure" sont porteurs de gonocytomes : c'est de cette constatation que l'on tire la justification de la laparotomie systématique sur ce groupe de malades.

- le gonocytome Y - sans conteste possible - joue un rôle déterminant dans l'éclosion de ces gonocytomes.

Les autres formes cliniques -exemptes de caryotype X Y - nous retiendront moins longtemps.

2° La deuxième forme clinique est identique à l'aménorrhée primaire près, à la forme précédente et les sujets se présentent avec une aménorrhée secondaire.

Trois cas seulement ont été réunis ; un seul avec caryotype : X 0 / X Y (BORGHI).

3° La troisième forme, au contraire, concerne des malades d'aspect manifestement turnérien avec habitus extérieur féminin, nanisme, syndrome malformatif, aménorrhée primaire.

Quatre observations sont recueillies ici, ce qui implique bien la rareté des gonocytomes dans les dysgénésies gonadiques turnériennes.

Trois caryotypes ont été pratiqués, qui sont tous X 0 / X Y (MILLER - TETER - ROBINSON).

- Sur le plan clinique, si l'habitus extérieur est féminin, il existe toujours une masculinisation évidente (clitoris hypertrophié, grandes lèvres d'apparence scrotale).

- Sur le plan anatomique, les malades de ROBINSON et de TETER sont des dysgénésies testiculaires bilatérales avec greffe de gonocytome III. La malade de MILLER n'avait qu'une gonade, siège d'un gonocytome I ; la malade de DOMINGUEZ avait un volumineux gonocytome I d'un côté, une gonade turnérienne avec stroma sans follicules de l'autre.

- Sur le plan nosologique, le cas de MILLER doit être classé dans les différenciations gonadiques asymétriques ; les trois autres cas sont compatibles anatomiquement - exception faite du gonocytome, bien sûr - et deux fois cytogénétiquement avec une dysgénésie gonadique turnérienne à forme testiculaire.

4° Enfin, une quatrième forme clinique concerne les malades porteurs d'une ambiguïté sexuelle.

On retrouve là en grande partie les mêmes problèmes que ceux que nous avons rencontrés au sujet des différenciations gonadiques asymétriques. GUINET et M. Th. EYRAUD en ont retrouvé 11 cas. Les trois malades étudiés du point de vue chromosomique sont d'ailleurs classés dans ce cadre, dans la première partie de ce chapitre : obs. LEWIS : $X 0 / X Y$ - obs. OVERZIER : $X X / X Y$ - obs. GOODLIN : $X 0 / X X / XY$

CHAPITRE VI

LE CARYOTYPE X X

LE CARYOTYPE X X

Nous présentons dans ce chapitre quinze observations de malades pour lesquelles le diagnostic de dysgénésie gonadique a été soulevé.

Disons tout de suite que ce diagnostic n'a pas toujours été finalement retenu ; il nous a paru intéressant néanmoins de présenter toutes les observations, la discussion de chaque cas étant intéressante et parfois bien difficile. En effet, l'absence d'aberration chromosomique n'élimine pas en soi la possibilité d'une dysgénésie gonadique, tout en restant - à priori - un argument en sa défaveur, exigeant donc une rigueur particulière dans son affirmation comme dans sa négation.

Le groupe des malades X X est essentiellement inhomogène par la taille, l'aspect somatique, le développement sexuel.

Il nous a paru se scinder en deux grandes catégories :

- les malades dont la taille n'excède pas 150 cms
- celles dont la taille est supérieure à 160 cms.

Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de sujet de taille intermédiaire.

Dans chacune de ces catégories, le type de l'aménorrhée - primaire ou secondaire - le taux des FSH, nous permettront de grouper les malades posant les mêmes problèmes diagnostics.

LA PREMIERE CATEGORIE :

malades dont la taille n'excède pas 150 cms.

Nous présentons ici dix observations (obs. 22 à 31)

- huit avec aménorrhée primaire
- deux avec aménorrhée secondaire

(cf. tableau XIV page suivante)

Le premier groupe comprend 7 observations avec FSH physiologiques ou bas et une observation avec hypergonadotrophinurie.

Cette dernière observation (n° 22) est donc originale dans cette série. En voici le résumé :

Tableau XIV : CARYOTYPES XX

1ère catégorie : obs. 22 à 31

observations	âge des parents	âge 1ère consultation	âge statural	âge osseux	envergure	O.G.E.
22	Père:36 Mère:23	15	130,5 cm 9 ans		133	infantils
23	Père:36 Mère:46	20	142 cm 11 1/2 ans	18	134	normaux ----- laparotomie agénésie utéro-vaginale
24	Père:43 Mère:29	18	150 cm 13 ans	adulte	150	normaux ----- laparotomie agénésie utéro-vaginale
25		22	155 cm 14 ans	15 1/2 oestro- gènes	158	infantils
26		12 1/2	121,5 cm 7 1/2 ans	9 ans, 9 mois	123	infantils
27		14 1/2	142,5 cm 11 ans	11 1/2	146	infantils
28	Père: ? Mère: 25	16	139 cm 11 ans		144	normaux T.R.: utérus hypoplasique
29	Père:33 Mère:25	17	149 cm 13 ans	13 1/2		infantils
30		27	137,5 cm 10 1/2 ans	17 (oestro- gènes)		normaux clitoris +
31		26	145 cm 12 ans		139	normaux (oestrogènes)

seins	pilosité	aménorrhée 1ère	dystrophies	F S H	chromatine drum-sticks	dermato- glyphe	caryotype
à minima	P 2	oui	brèveté du cou Kosowicz	1) > 40 2) < 80 > 160	$\oplus$ ----- 9 %		X X iso X ?
+	A3 P3	oui	ptérygium colli fatiès typique Archibald Kosowicz Klippel-Feile - springle UIV : rein pelvien unique ophthlamo : dyschromatopsie	> 6 < 40	$\oplus$ ----- 7 %	non turnérien	X X sang + moelle
+	hirsu- tisme léger	oui	pieds creux macrojugulaire droite	> 6 < 40	$\oplus$ ----- 12 %		X X
+(oestro- gènes)	AO PO		molluscum papillomes Kosowicz silhouette cardiaque patholo- gique	1) et 3) > 6 < 40 2) > 40 < 80	$\oplus$ ----- 0,5 %		X X
O	AO PO	oui	R A S	> 6 < 40	$\oplus$		X X
O	AI PI	oui	R A S	> 6 < 40	$\oplus$		X X
O	A3 P3	oui	Archibald "limite"	1) et 2) 3) < 6 > 6 < 40	$\oplus$ ----- 10 %	non turnérien	X X
O	AO PO	oui	Hypertension pulmonaire portale	1) et 2) < 6	$\oplus$ ----- 2 %	non turnérien	X X
O	AO P2	non 1 à 2 cycles par an 0 depuis 16 mois	R A S	160	$\ominus$ -----		X X
++	A3 P3	non réglée 4 fois en 10 ans 0 depuis 30 m.	Naevi Archibald Anomalies dentaires Genoux non vus	> 6 < 40	$\oplus$ ----- 9 %		X X

- 15 ans - retard statural dès la première enfance.
- 130,5 cms - brièveté du cou - signe de Kosowicz manifeste - investigations insuffisantes par ailleurs.
- aménorrhée primaire (confirmée à 18 et 23 ans - la taille définitive est de 136 cms).
- infantilisme génital - développement mammaire à minima ("glande palpable") - pilosité P 2 .
- FSH : $> 40 < 80$ à 15 ans
 > 160 à 18 ans
- sur le plan génétique : drum-sticks : 9 %
chromatine buccale : nombreux corpuscules d'une taille inhabituelle : nettement supérieure à la normale.
caryotype : mitoses à 46 chromosomes
classés X X ; nouvelles cultures en cours.

Cette observation est donc compatible avec le diagnostic de dysgénésie gonadique turnérienne sur le plan clinique et biologique; on sait la prudence avec laquelle il convient d'avancer un tel diagnostic en l'absence d'aberrations chromosomiques, sans le recours à la biopsie gonadique : cependant la notion de syndrome de Turner avec caryotype X X est bien établie par les observations de P. JACOBS - SANDBERG - de la CHAPELLE (obs. n° 22) - DECOURT (1ère observation française) - AUBERT (contrôle coelioscopique) - ROYER - BECLERE .

PIERSON et GILGENKRANTZ en trouvent six parmi une série de 25 dysgénésies gonadiques turnériennes. Dans l'ensemble, si le nanisme est aussi marqué, le syndrome malformatif est moins riche que dans le Turner X O .

Mais dans l'observation que nous présentons ici la recherche du sexe chromatinien soulève nettement la possibilité d'un iso chromosome X : soit que le caryotype soit du type X X iso soit qu'il s'agisse d'une mosaïque X O/X X iso (moins probablement).

Les observations correspondant à ces caryotypes sont relativement nombreuses. Citons pour x X iso : FRACCARO (1960 : 1ère observation) - LINDSTEN (le cas précédent + un nouveau cas) - P. JACOBS - COURT-BROWN - (le cas précédent + deux nouveaux cas) - ENGEL et FORBES - SPARKES et MOTULSKY (2 cas) - PIERSON (2 cas).

pour la mosaïque X O/ x X iso : BLANCK et coll. - de la CHAPELLE : 2 cas - COURT-BROWN : 5 cas - de GROUCHY - PIERSON : 2 cas .

Dans tous les cas que nous venons de citer - sauf dans une des cinq mosaïques de COURT-BROWN - il s'agissait cliniquement du syndrome de Turner typique ; dans l'ensemble, là aussi, le contexte malformatif est atténué mais si le ptérygium colli est rare, par contre le signe de Kosowicz y est classique.

On comprend qu'en attendant le complément d'information en cours, le diagnostic de dysgénésie gonadique soit en suspens ; la confirmation de l'anomalie structurale du gonosome X le rendrait certain. (1)

Les sept autres observations de ce groupe d'aménorrhée primaire de petite taille ont des FSH à un taux physiologique ou infra-physiologique.

Elles forment un groupe disparate ; cependant deux observations (n° 23 et 25) émergent de ce lot, d'une part parce que l'une et l'autre correspondent à des syndromes de Turner typiques et d'autre part, parce que chacune d'elles pose un problème particulier, problème qui nous permet de les mettre en parallèle avec des observations de nature voisine.

C'est ainsi que l'observation 24 doit être étudiée avec l'observation 23 et que les observations 26 et 27 doivent l'être avec l'observation 25 .

Le problème posé par les observations 23 et 24 est celui d'une cause classique d'aménorrhée primaire, le syndrome de Rokitanski - Kuster-Hauser - ou "aplasie utérine bilatérale incomplète" telle que la définit MUSSET.

(1) : 15 jours après la rédaction de ces lignes et au moment où nous portons notre thèse chez l'imprimeur, nous obtenons la certitude que les nouvelles cultures ont montré un caryotype du type $x X$ iso chromosome. Il n'y a pas de mosaïque et l'établissement du caryotype fait par le docteur C. LAURENT , à Lyon , a été confirmé par le Professeur J. LEJEUNE, à Paris. Il s'agit de la première observation lyonnaise d'un iso chromosome.

L'observation 23 mérite qu'on la détaille :

- parents âgés à la conception - mère de 150 cms réglée à 18 ans - une soeur réglée à 17 ans - taille normale.
- 20 ans - croissance lente, stoppée à 14 ans - 142 cms - nanisme androïde.
- contexte dystrophique extraordinairement riche :
 - . brièveté du cou avec ptérygium colli complet
 - . implantation basse des cheveux en M
 - . asymétrie du visage - hypertélorisme - anomalie des oreilles - strabisme divergent.
 - . signe d'Archibald - signe de Kosowicz complet avec exostose métaphysaire interne - anomalie de springle des omoplates - syndrome de Klippel-Feile avec bloc cervical inférieur C 5.6.7 et hémivertèbre surnuméraire gauche entre C 7 et D I avec côte cervicale à ce niveau - scoliose haute à convexité gauche, centrée sur D 5 avec hémivertèbre surnuméraire droite en D 3. synostose des 2° et 3° côtes à droite - 2° côte gauche bifide.
 - . UIV : rein pelvien unique
 - . ophtalmologie : dyschromatopsie bleu → vert
- aménorrhée primaire - quelques mois de cycle artificiel à 19 ans : échec.
- organes génitaux externes normaux - petit développement mammaire et pilosité normale : tous signes apparus vers 17 ans avant l'oestrogénothérapie. T.R. : "on perçoit un utérus globuleux" (avant l'UIV)
- FSH : > 6 < 40 à 3 reprises
frottis : imprégnation oestrogénique
- génétique : drum-sticks : 7 %
chromatine buccale positive
caryotype : X X : 3 cultures différentes dans le sang - une culture de moelle osseuse.
- laparotomie : 2 ovaires en place - un rein pelvien unique - pas de vagin - un repli transversal en lieu et place de l'utérus.
- histologie : stroma ovarien
quelques follicules plissés peu nombreux on a vu 2 ou 3 corps progestatifs
en profondeur : prolifération adénomateuse de cellules de Leydig.

A notre sens, cette observation dont on saisit l'originalité, ne peut être considérée que comme une dysgénésie gonadique du type "ovarienne" :

bien que le ptérygium colli ait été vu dans des observations de ce type avec caryotype X X (ALMQVIST) un syndrome malformatif aussi riche est unique dans ce cadre, à notre connaissance ; très remarquable aussi : la coexistence d'une dysgénésie gonadique et d'une aplasie utéro-vaginale expliquant le caractère paradoxal de cette aménorrhée primaire avec signes cliniques et biologiques d'activité ovarienne.

Signalons au passage que l'association ptérygium colli-anomalie de SPRINGLE - syndrome de Klippel-Feile a été signalée par MARTIN dans un syndrome de Turner masculin. Quant au rein pelvien unique c'est une malformation classique aussi bien dans les dysgénésies gonadiques que dans le cadre du Rokitansky-Kuster-Hauser où MUSSET rencontre une anomalie de nature urologique dans 10 % des cas de sa propre statistique et dans environ 25 % des cas relevés dans la littérature, le rein pelvien unique en représentant la moitié.

L'observation 24 mérite de figurer en parallèle à la précédente.

Il s'agit d'une malade qui présente la même taille que sa mère : 150 cm.

morphotype harmonieux

aménorrhée primaire avec léger hirsutisme (cuisses-jambes)- organes génitaux externes normaux- T. R.

sous A. G. : le vagin est remplacé par une dépression en cupule ; utérus non perçu.

contexte dystrophique absent si l'on excepte des pieds creux bilatéraux et une macrojugulaire droite

les UIV sont normales

frottis d'imprégnation androgénique - bilan surrénalien normal

quatre dosages de FSH entre 6 et 40

drum-sticks : 12 % - chromatine buccale positive - caryotype X X .

La laparotomie montre deux ovaires de taille normale, un repli falciforme transversal qui occupe la position de l'utérus. Aplasie utéro-vaginale.

L'histologie montre sous une corticale nettement épaisse un stroma ovarien avec un ou deux follicules primordiaux ; quelques follicules plissés à granulosa hyperplasiée.

Très rares cellules germinales - pas de corps jaune.

Dans cette observation le diagnostic de dysgénésie gonadique ne paraît pas devoir être retenu : la petite taille est de nature familiale, les malformations sont négligeables. Le caryotype X X n'est pas douteux. Nous nous arrêtons au diagnostic de syndrome de Rokistanski-Kuster-Hauser avec dystrophie ovarienne associée.

Le problème posé par les trois observations suivantes est celui des aménorrhées primaires d'origine centrale.

A ce titre , l'observation n° 25 est très intéressante :

- malade vue à 22 ans, après 5 ans de cycles artificiels réalisés avec succès - taille actuelle : 155 cms, mais on a la certitude d'une taille à 17 ans de l'ordre de 145 cms - morphotype relativement harmonieux à thorax large - âge osseux : 15 1/2 ans, perturbé par l'œstrogénothérapie.
- contexte malformatif indiscutable associant :
 - . dystrophies cutanées : molluscum et papillomes du visage, du cou, du dos.
 - . signe de Kosowicz majeur
 - . silhouette cardiaque pathologique : gros cœur global (stade II fort) avec débord droit
cardiopathie probable non expertisée
La radio du crâne est normale - selle turcique parfaite.
- aménorrhée primaire avec organes génitaux peu développés - pilosité presque nulle - seins modestes.
T. V. : petit utérus - annexes non perçues.
- FSH réalisés 3 fois : $> 6 < 40$: 2 fois
 $> 40 < 80$: 1 fois
- drum-sticks : 0,5 % - chromatine buccale positive
caryotype : X X
Le bilan endocrinien réalisé dans cette observation montre :
 - une activité thyroïdienne normale :
 - . PBI : ? - métabolisme : normal - cholestérol ; 2,36
 - . fixation 1 132 : 1ère h. 10ème h. 15ème h.
5 % 15 % 25 %
test de Querido 18 % 41 % 53 %
donc fixation "normale-basse" - Querido normal

- x La phosphorémie à 42 mg : argument contre un déficit en G. H.
- x Des dosages de FSH (deux fois physiologiques, une fois élevés) s'inscrivant contre une insuffisance gonadotrope.
- x Par contre, un réel déficit corticotrope :
 - + l'épreuve de Robinson est pathologique (30 %)
 - + le test de Thorn fait passer l'excrétion urinaire des 17 OH par 24 heures de 0,3 mg à 9,9 mg.
 - + enfin le test à la métopirone est très nettement perturbé

	17 OH (Porter-Silber	H4 S
avant métopirone	1,8	0,22
sous métopirone	1,4	1,73
après métopirone	2,25	2,31

Au terme de cette analyse, en l'absence de données macro et microscopiques sur les gonades, nos conclusions sont les suivantes :

- la notion anamnétique du nanisme liée à la triple association d'anomalies hautement caractéristiques de dysgénésie gonadique cutanée - osseuse - cardiaque - nous fait retenir le diagnostic de dysgénésie gonadique probable ; les thérapeutiques hormonales antécédentes, le taux fluctuant des FSH ne nous permettant pas de préjuger de l'état histologique des gonades.

Les drum-sticks à 0,5 % peuvent, à la rigueur, évoquer une mosaïque.

- en association, il existe de façon certaine un hypopituitarisme sélectif corticotrope.

Nous avons relevé deux cas présentant de hautes analogies avec le nôtre dans la littérature : - une observation de la Mayo Clinic (BECKER: 1963) parfaitement superposable à la nuance intéressante près qu'il s'agissait d'une insuffisance combinée corticotrope et gonadotrope (FSH: 0) ; le caryotype est X X ; il n'y a pas de biopsie mais la coelioscopie montre un petit utérus, sans ovaire visible.

- une observation de DELMAN (1961) où il existe également

une association de syndrome de Turner avec un hypopituitarisme sélectif gonadotrope; il n'y a pas de contrôle anatomique et chromosomique.

Les observations 26 et 27 de notre série représentent sans aucun doute des aménorrhées primaires d'origine centrale. Elles ont un grand nombre de caractères communs :

- consultation pour insuffisance staturale marquée dans un contexte familial certain dans les deux cas.
- aucune malformation notable - retard osseux évident.
- pas d'amorce pubertaire à 12 1/2 et 14 1/2 ans.
- FSH entre 6 et 40.
- intégrité du test à la métopirone, mais le taux maximum des H4 S est modeste (6, 12 et 7, 31).
- bilan génétique homogène "femme normale".
- réponse thérapeutique à l'Ethylestrénol spectaculaire.

Dans l'observation 26 : l'intégrité thyroïdienne est certaine PBI : 7,4 - réflexogramme : 290. L'activité G H , probablement élevée (phosphorémie : 52 mg - NEFA passant de 0,150 meq à 0,450 meq sous jeûne) Le psychisme est éveillé.

Dans l'observation 27 : le bilan thyroïdien est ininterprétable : pas de PBI ; cholestérol : 1,82 ; réflexogramme : 310 ; métabolisme : -24 . L'activité G H n'a pas été appréciée. Le psychisme est déficitaire.

Nous pouvons ici éliminer (de façon certaine dans l'observation 26 - très probable dans l'observation 27) une aménorrhée primaire par hypopituitarisme global; on doit conclure à des états de chétivisme d'origine constitutionnelle.

- Restent à envisager dans ce PREMIER GROUPE deux observations :

L'observation 28 concerne un sujet de 16 ans - 139 cms - nanisme avec note androïde. aménorrhée primaire avec pour toute malformation notable un signe d'Archibald "limite" - les organes génitaux externes ne sont pas réellement infantiles , la vulve a pris une orientation horizontale; la pilosité

normale contraste avec l'absence de développement mammaire.

Les dosages FSH réalisés à cette époque sont 2 fois en dessous de 6 u., une fois entre 6 et 40; la cytologie vaginale est celle d'une carence oestrogénique. Au T.R. on perçoit un utérus hypoplasique.

La chromatine est considérée comme négative mais le caryotype est trouvé X X .

On instaure des cycles artificiels.

Revue 3 ans plus tard : la taille est de 145 cms le morphotype est harmonieux; les seins se sont développés mais la malade n'a jamais eu d'hémorragie génitale.

Les FSH, en dehors de toute thérapeutique, arrêtée depuis 5 mois, sont entre 6 et 40 us. On ne pratique pas de test aux gonadotrophines.

Nouveau bilan génétique : drum-sticks: 10 % - chromatine buccale : positive - caryotype X X .

Laparotomie : deux ovaires de petite taille (biopsie bilatérale) - trompes normales - utérus atrophique .

Histologie : stroma ovarien avec assez nombreuses cellules germinales - plusieurs follicules primordiaux - quelques follicules de de GRAF.

L'aspect est pratiquement identique des deux côtés.

En conclusion : cette observation qui associe nanisme - aménorrhée primaire - normogonadotrophinurie - deux petits ovaires pratiquement normaux histologiquement - sexe génétique féminin - nous semble exactement du même type que celles classées par KLOTZ dans son syndrome "ovaires non fonctionnels", dont , après la publication princeps, il a publié six nouveaux cas aux XII èmes Assises de Gynécologie.

L'observation 29 est remarquable par la présence de deux types de malformations majeures chez un sujet de 17 ans, de 149 cms avec aménorrhée primaire.

Les antécédents relèvent un père de 33 ans, une mère de 25 ans au moment de la conception. Le père est petit (en dessous de 160 cms); deux frères de 20 et 11 ans en bonne santé.

Le retard statural est harmonieux. L'âge osseux est de 13 1/2 ans. La malade grandit toujours (147 cms l'année précédente).

Organes génitaux externes infantiles - seins et pilosité absente.

Sur le plan des malformations : aucune anomalie du faciès, de la peau, du squelette, des organes des sens, du psychisme. Seule, ici, a été discutée l'éventualité d'un signe de Kosowickz (hypertrophie du condyle interne fémoral; cartilage de conjugaison convexe en haut) : celui-ci doit être refusé.

Sur le plan viscéral: l'interrogatoire et l'examen découvrent :

- des accès de dyspnée paroxystique fréquents
- une fragilité bronchitique évidente
- une cyanose indiscutable (lèvres, ongles, joues)
- une tachycardie avec B2 dédoublé
- un foie dur et lisse de trois travers de doigt
- une volumineuse splénomégalie

- . Le bilan cardiologique : ECG- phonocardiogramme - exploration fonctionnelle pulmonaire- cathétérisme droit) conduit au diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive de stade II (R M et shunt G $\longrightarrow$ D formellement éliminés). L'exploration fonctionnelle pulmonaire insiste sur la sévérité de l'insuffisance respiratoire du type restrictif.
- . Le bilan hépato-splénique montre : le syndrome biologique d'insuffisance hépatique : prothrombine à 70 %- retard à l'élimination de la BSP - les tests de floculation sont très positifs -
Sur le plan splénique : hypersplénisme avec anémie - neutropénie - thrombopénie. La ponction splénique montre la prédominance fibreuse de cette rate dont la structure myéloïde est conservée (Dr. MOREL).
- . UIV : normales
- . Exploration fonctionnelle thyroïdienne : normale
 - Biologie : 2 FSH en dessous de 6 us.
 - Drum-sticks : 2 %- chromatine buccale positive
 - Caryotype X X - Dermatoglyphes : normaux.

L'évolution immédiate a été marquée par une spectaculaire amélioration sur le plan pulmonaire par la thérapeutique instaurée (corticothérapie - alpha méthyl DOPA) ; par contre, trois mois plus tard, les signes hématologiques d'hypersplénisme, la menace d'une décompensation hépatique, les risques inhérents à ce tableau d'hypertension portale probable (cependant les clichés oesophagiens ne montrent pas d'image de varices) conduisent à la splénoportographie : celle-ci confirme l'hypertension portale: la pression intrasplénique est à 40 cm d'eau et apporte la certitude de la présence de volumineuses varices polaires supérieures gastriques. Le cadre de cette hypertension portale est celui des syndromes bantiens et on en tire l'indication chirurgicale :

une splénectomie suivie immédiatement d'une anastomose spléno-rénale est pratiquée (Dr. SAUBIER).

Un mois après, la malade est revue dans un état très satisfaisant : pas de cyanose - respiration libre - le foie est à peine perçu. Le bilan hématologique est favorable. Les tests hépatiques sont corrigés et la prothrombine à 100 % .

La malade mesure 151 cms, la pilosité est P2, le développement mammaire se précise : ces constatations peuvent être la conséquence directe des cycles artificiels instaurés les trois mois précédant l'intervention. La malade n'a pas encore eu de règles spontanées.

Nous avons retrouvé dans la littérature une seule observation de syndrome de Turner avec "cœur pulmonaire" (DAVIDSON-HEATH 1960) : il s'agissait d'un cœur pulmonaire chronique avec hypertension portale et insuffisance ventriculaire droite terminale ayant débuté à 30 ans (décès à 37 ans) et mis sur le compte de "poumons cyphoscoliotiques" chez une malade de 137 cms, aménorrhéique primaire - sexe chromatinien négatif - deux streaks à l'autopsie.

Mais notre observation 29 rentre , elle, dans le cadre des retards somato-sexuels d'origine viscérale.

Le deuxième groupe réunit deux observations d'aménorrhée secondaire ; nous n'avons l'appui de l'histologie ni pour l'une ni pour l'autre. Dans les deux cas, il s'agit de sujets de plus de 25 ans et les données de l'examen doivent tenir compte d'une imprégnation oestrogénique artificielle.

L'observation 30 : - 27 ans - 137,5 cms- nanisme harmonieux.

- aucune dystrophie notable en dehors d'un petit goitre.
- oligoménorrhée extrême de 14 à 25 ans avec règles une ou deux fois par an. Cycles artificiels pendant 6 mois, à 22 ans, arrêtés pour cause de ménorragies abondantes.
- Pas de menstruation depuis 16 mois.
- Adipomastie - AO P2
- FSH > 160 us.
- chromatine buccale négative- caryotype X X.

Le problème posé par cette aménorrhée secondaire avec hypergonadotrophinurie survenue peu après 25 ans pourrait se résoudre par le diagnostic de ménopause précoce : mais cette éventualité se voit le plus souvent chez des sujets réglés tardivement, avec un caractère familial fréquent : l'absence de ces données dans ce cas, le nanisme, la longue période d'oligoménorrhée sont plus en faveur d'une hypoplasie ovarienne.

L'existence d'un sexe chromatinien négatif conduit à suspecter fortement le diagnostic de dysgénésie gonadique dans sa forme ovarienne avec mosaïque du type X O / X X comme nous en avons rencontré deux cas dans notre série : le contexte dystrophique absent est cependant un argument de valeur contre ce diagnostic.

L'observation 31 : - les parents sont normaux, mais un grand-père ne mesurait que 150 cms.

- 26 ans - petite taille (145 cms) avec obésité(58,5 kgs) - mariée, sans enfant.
- quelques naevi - signe d'Archibald - anomalies d'implantations dentaires - la radio des genoux manque .
- premières règles : 15 ans - en 10 ans n'a eu spontanément ses règles que 4 ou 5 fois - rien depuis 30 mois - très nombreux cycles artificiels.
- seins et pilosité pratiquement normaux
- FSH > 6 < 40 - frottis : imprégnation oestrogénique normale.
- chromatine buccale positive
drum-sticks : 9 %
caryotype X X .

Il n'est pas question ici de mettre en doute la constitution chromosomique, ni la certitude d'une activité folliculaire (les FSH ont été pratiqués à deux reprises, loin de toute oestrogénothérapie).

La présence d'un syndrome malformatif atténué est bien dans la note des dysgénésies gonadiques "ovariennes" avec caryotype X X , telles qu'en ont rapporté de la CHAPELLE (obs. n° 23) , ALMQUIST, JOSSO (les deux soeurs sourdes-muettes de PERRAULT) et NETTER .

LA DEUXIEME CATEGORIE :

malades de taille supérieure à 160 cms

(cf. tableau XV page suivante)

On réunit ici cinq observations concernant des malades dont la taille s'échelonne de 164 à 168 cms. Sur un tableau, nous groupons l'essentiel des données cliniques, biologiques et génétiques (obs. 32 à 36).

On voit que toutes les malades de ce groupe sont des aménorrhées primaires à l'exception d'un cas douteux (obs. 36). Trois ont une hypergonadotrophinurie et forment donc de ce fait un trio homogène (obs. n° 32-33-34). Les deux autres ont des FSH à un taux physiologique (obs. n° 35) ou même infra-physiologique (obs. n° 36).

I) En ce qui concerne les trois premières observations , l'analyse permet de leur distinguer des traits communs et des traits distinctifs :

En commun : ces trois observations ont d'abord la silhouette des malades : taille élevée (167 : 2 fois et 168 cm) avec tendance macroskèle - du moins chez deux d'entre elles (obs. n° 32 et 33)- mais sans eunuchisme vrai : le thorax est bien développé, l'aspect de la grille du morphogramme masculin n'est pas celui du M caractéristique.

En second lieu : il n'existe aucun syndrome malformatif notable si l'on excepte quelques naevi (obs. n° 32) et un discret cubitus valgus avec coxa valga bilatéral (obs. n° 33).

Ensuite : l'insuffisance ovarienne y est certaine : aménorrhée primaire - hypergonadotrophinurie avec, à deux reprises, carence oestrogénique, sur les frottis vaginaux (obs. n° 32 et 33).

Enfin, le bilan génétique y est homogène :

drum-stick supérieur à 10 % : 2 fois (obs. n° 32 et 33)

Tableau XV : CARYOTYPES XX

2ème catégorie : obs. 32 à 36

observations	âge des parents	âge 1ère consultation	âge statural	âge osseux	envergure silhouette	O.G.E.
32		23	167 cm	16 1/2	170 macroskélie	subnormaux (oestrogènes)
33	Père: 53 Mère: 42	19	168 cm	16	175 macroskélie bassin large note eunuchoïde	infantils
34		28	167 cm	adulte (oestro- gènes)	165	normaux
35	Père: 24 Mère: 18	18	164	15 ans 6 mois	173 note an- droïde	subnormaux TR: on ne perçoit ni utérus ni annexes
36		19	165	13 ans 6 mois	171 eunuchisme vrai, mais thorax développé	infantils

seins	pilosité	aménorrhée 1ère	dystrophies	F S H	chromatine drum-sticks	dermato- glyphe	caryotype
+	A3 P3	oui	R A S	> 80 < 160	⊕ ----- 11 %		X X
+	AI P2	oui	R A S	160	⊕ ----- 8 %	NON TURNER RIEN	X X
++	A3 P3	oui	R A S	160	⊕		X X
+	A2 P2	oui	cubitus valgus hypertélorisme faciès "spécial"	> 6 < 40	⊕ ----- 4 %		X X
O	AI PI	doute : possibilité de deux mens- truations spontanées	naevi Archibald hyperlaxité ligamentaire	1) 3) 4) 2) < 6 ≥ 6 < 40	⊕ ----- 12 %	NON TURNER RIEN	X X

chromatine buccale : positive
caryotype X X dans les 3 cas.

Par contre , l'observation n° 33 se distingue d'emblée du fait que cette malade a été vue à 18 ans vierge de toute thérapeutique antécédente:

- on note l'âge avancé des parents au moment de la conception : 53 et 42 ans
- un morphogramme marqué par la largeur remarquable du bassin
- des organes génitaux infantiles : vulve verticale, les grandes lèvres ne sont pas pigmentées, le clitoris est normal .
- il n'y a pas de seins, la pilosité est modeste : AI P2.
- il existe un goitre modéré, euthyroïdien, de caractère familial.

A l'opposé, les deux autres malades ont été vues alors qu'elles avaient déjà subi des thérapeutiques hormonales prolongées sous la forme de cycles artificiels avec oestrogénothérapie discontinue : c'est ainsi que l'âge osseux, le développement génital et des caractères sexuels secondaires, pratiquement normaux dans ces deux cas, sont dénués de valeur.

Deux antécédents nous paraissent intéressants :

- dans l'observation 32 : une grand-mère et des cousines germaines ont été réglées tard, vers 19-20 ans.

- dans l'observation 34 : la malade a perçu pendant un an de nombreuses bouffées de chaleur, vers l'âge de 15-16 ans. Les cycles artificiels n'ont amené d'écoulement, vite tari, qu'à 3 ou 4 reprises et la malade a demandé spontanément l'arrêt de la thérapeutique qu'elle supportait mal.

Enfin, dans l'observation 32, la malade qui avait déjà subi une coelioscopie, deux ans auparavant, dans une autre ville, a été l'objet d'une laparotomie révélant deux gonades minuscules, en position ovarienne, dont la biopsie est typique : de dysgénésie gonadique:

stroma conjonctif banal avec quelques formations kystiques rappelant l'épithélium coelomique ; reliquats mésonéphrotiques et amas de cellules du type Leydig. Aucun élément germinatif; pas de follicule primaire.

Finalement: dans ce groupe de 3 malades, l'observation 32 correspond de façon certaine à une dysgénésie gonadique pure avec caryotype euploïde X X .

L'observation 33 semble appartenir au même cadre, mais - en l'absence de biopsie gonadique ou d'une simple coelioscopie - le diagnostic de dysgénésie gonadique pure n'est que probable.

L'observation 34 : malgré ses points communs avec les précédentes, cette observation nous semble - avec les réserves sérieuses soulevées ici par l'absence de biopsie - peut être appartenir au cadre rare mais classique des ménopauses antépubertaires affirmé ici sur la notion précise des bouffées de chaleur et l'insuccès relatif des cycles artificiels.

2) Il reste dans ce groupe deux observations où l'hypergonadotrophinurie manque :

L'observation 35 concerne une jeune fille de 18 ans sans antécédents hérédofamiliaux. Sa silhouette est longiligne, macroskèle, avec une note beaucoup plus androïde qu'eunichofde (le morphogramme féminin est nettement concave en haut, le morphogramme masculin est pratiquement homogène).

Il existe un certain développement génital (grandes lèvres pigmentées) mais on ne perçoit pas l'utérus et les annexes au T.R. Seins menus, pilosité ambo sexuelle modeste.

On note un cubitus valgus, un hypertélorisme avec visage "spécial" : triangulaire à pommettes saillantes, et une petite hypertrophie thyroïdienne.

Le premier dosage de FSH les situe entre 6 et 40 us. Des frottis vaginaux contemporains sont du type nettement hypooestrogénique. Deux autres dosages de FSH seront pratiqués : l'un égal à 40 us, l'autre encore entre 6 et 40 .

Du point de vue génétique : les drum-sticks sont peu nombreux (4 %) mais la chromatine buccale est manifestement positive et le caryotype ne montre que des mitoses à 46 chromosomes X X .

En l'absence d'examen macro et microscopique des gonades, que conclure ?

Il est à la fois difficile et hasardeux de donner une étiquette précise.

Il faut d'abord refuser le diagnostic de dysgénésie gonadique pure et constater ensuite que cette malade prend place parmi celles que SERMENT avec de nombreux auteurs classent parmi "les hypoplasies ovariennes" (le terme a ici un sens clinique) avec aménorrhée primaire ou secondaire (suivant l'importance du tissu fonctionnel ovarien), taille normale, FSH élevés ou bas, caryotype X X.

HENZEL aurait intégré cette observation dans ses hypogonadismes normogonadotrophiques : taille normale ou eunichofde, déficit des caractères sexuels et utérus hypoplasique, aménorrhée primaire, FSH physiologique, chromatine positive, et - à la pneumopelvigraphie - : ovaires de

très petite taille.

KINCH l'aurait comptée parmi ce qu'il nomme les dysgénésies ovariennes : on voit quelles réserves appelle cette dénomination; mais les malades qu'il décrit dans ce cadre mesurent en moyenne 165 cm, peuvent présenter une aménorrhée primaire (non constante), ont un développement mammaire discret et un utérus minuscule; des FSH peu élevés ou physiologiques, un caryotype X X .

La dernière observation de ce groupe (obs. n° 36) pose également un problème très difficile.

Cette malade présente les caractéristiques suivantes :

- 19 ans - grande taille avec eunuchisme marqué (hauteur du trochanter : 965 - bideltoidien : 390 - bitrochantérien : 330 - thorax : 860 pour une taille de 165) : reportées sur une grille masculine ces données dessinent une courbe en M caractéristique.

- présence de quelques malformations : nombreux naevi - hyperlaxité ligamentaire - signe d'Archibald de démonstration - ostéoporose marquée - la selle turcique est normale. Le retard osseux est considérable.

- infantilisme génital certain et défaut de développement des caractères sexuels secondaires : seins : 0 - pilosité : A I PI

- les frottis vaginaux montrent des signes de carence oestrogénique sévère alors que quatre dosages de FSH dans un intervalle de 8 mois donnent les résultats suivants : ≤ 6 us - entre 6 et 40 - ≤ 6 us - ≤ 6 us.

- le bilan génétique est univoque : drum-stick : 12 % - chromatine buccale: positive - mitoses à 46 chromosomes : X X .

Il faut noter là des dermatoglyphes non perturbés.

Telle que nous la présentons, là, cette observation recoupe le cadre classique de l'eunuchisme hypogonadotrophique et l'on pourrait la rajouter aux quatre observations analogues que P. GUINET et R. MORNEX présentaient en 1957; plus près de nous HENZEL (1965), dans son intéressante étude sur l'aménorrhée primaire, présente, dans le groupe des hypogonadismes d'origine centrale, dix observations d'insuffisance gonadotrope sélective, toutes remarquables par la taille élevée, la tendance eunuchofide, la croissance lente et progressive, le retard de la maturation osseuse accentué au fur et à mesure que l'âge chronologique et la stature progressent.

Cependant, il existe deux obstacles au classement de cette malade dans ce groupe :

- d'une part - sans être majeur - le contexte dystrophique existe ici et sa présence éloigne cette observation de celles - toujours exemptes de malformations somatiques de P. GUINET et de HENZEL.

- d'autre part, il faut signaler que notre malade a présenté deux pertes hémorragiques minimales (quelques gouttes pendant 24 heures) à un mois d'intervalle dans la période précédant immédiatement l'hospitalisation; ce phénomène ne s'est pas reproduit depuis (recul de 13 mois) : il semble bien s'être agi de menstruations; leur caractère spontané est probable, mais il n'a pu être formellement établi.

Si tel était le cas, il nous semble que la présence de règles - aussi minimales soient-elles - doive faire rejeter là encore le diagnostic d'eunuchisme hypogonadotrophique.

Devant les difficultés diagnostiques soulevées par cette observation, une laparotomie a été effectuée : celle-ci apporte la certitude de la présence de deux ovaires lisses, blancs et durs, à paroi épaisse ; leur taille est remarquablement faible : le chirurgien la compare à celle d'un noyau de datte.

L'aspect histologique se résume ainsi :

- coque épaisse et scléreuse
- stroma ovarien normal
- nombreux follicules à tous les stades évolutifs - y compris follicule de de Graaf au complet - nombreuses cellules germinales.
- pas de corps jaune.

Cet aspect est compatible, non seulement avec le diagnostic d'eunuchisme hypogonadotrophique, mais aussi avec celui d'hypoplasie ovarienne et d'ovaires de Stein-Leventhal.

A nos yeux, il n'élimine formellement (associé à la taille de la malade, à ses FSH bas, à son caryotype XX) que le diagnostic de dysgénésie gonadique.

L'hypothèse d'un Stein-Leventhal, parfaitement plausible cliniquement, se heurte à la taille minimale des ovaires; le geste du chirurgien qui a pratiqué en biopsiant les deux ovaires, deux mini-résections cunéiformes n'a d'ailleurs pas amené de menstruation, trois mois après l'intervention.

On voit la complexité de cette malade associant :

- un eunuchisme avec discrètes dysmorphies
- des doutes sur l'existence d'une aménorrhée primaire
- des FSH infra-physiologiques
- 2 ovaires hypoplasiques à coque épaisse, sans corps progestatifs
- un caryotype X X .

Le bilan de cette revue de quinze observations de sujets féminins avec caryotype X X pour lesquelles le diagnostic de dysgénésie gonadique avait été soulevé est le suivant :

- dans le groupe des malades de petite taille , nous avons retenu quatre fois le diagnostic de dysgénésie gonadique
 - + une fois, avec suspicion d'isochromosome (obs. n° 22)
 - + une fois, avec association à un syndrome de Rokitanski-Kuster-Hauser (obs. n° 23)
 - + une fois, avec association à une insuffisance corticotrope (obs. n° 25)
 - + la 4ème observation est une dysgénésie gonadique "ovarienne" (obs. n° 31)

Dans les six autres observations, nous nous sommes orientés vers les diagnostics suivants :

- + syndrome de Rokitanski-Kuster-Hauser (obs. n° 24)
- + chétivismes constitutionnels (obs. n° 26 et 27)
- + syndrome "ovaires afonctionnels" (obs. n° 28)
- + retard pubertaire d'origine "viscérale" (obs. n° 29)
- + dans l'observation 30, le diagnostic hésite entre une mosaïque turnérienne ou une ménopause précoce.

- Dans le groupe des malades de taille élevée , le diagnostic de dysgénésie gonadique est finalement retenu dans deux cas sur cinq observations (obs. n° 32 et 33) ; parmi les trois autres nous avons retenu les diagnostics suivants :

- + ménopause antépubertaire (obs. n° 34)
- + hypoplasie ovarienne (obs. n° 35)
- + hésitation entre ce dernier diagnostic, un syndrome de Stein-Leventhal ou un eunuchisme hypogonadotrophique : diagnostic que nous aurions formulé sans hésitation, en l'absence de la haute suspicion de deux hémorragies menstruelles (obs. n° 36) .

Finalement et pour conclure, on voit que le diagnostic de dysgénésie gonadique soulevé chez 15 malades de sexe génétique féminin normal - ou du moins considéré comme tel - a été confirmé dans 40 % des cas.

CHAPITRE VII

LE TRAITEMENT ET L'EVOLUTION

LE TRAITEMENT ET L'EVOLUTION

Nous ne prétendons nullement à une étude exhaustive de ces problèmes : il y aurait d'ailleurs intérêt, ici, à ne pas se limiter aux malades ayant eu un caryotype, mais bien au contraire, une étude sérieuse devrait englober tous les malades traités depuis qu'ils ont été reconnus comme relevant du diagnostic de syndrome de Turner.

Dans plusieurs cas, en effet, nous manquons du recul nécessaire pour juger des bienfaits de la thérapeutique instaurée sur le développement statural et génital ; il faut ajouter à cet obstacle un autre inconvénient propre à la maladie elle même : les malades ou leur entourage, conscients du fait qu'ils n'ont pas à attendre de miracle de la médecine, s'éloignent peu à peu des consultations et dans certains cas, ne sont jamais revus.

Après avoir passé une revue des moyens thérapeutiques, nous présentons les résultats de seize de nos malades : ce chiffre s'explique du fait que nous nous sommes limités aux dysgénésies gonadiques turnériennes et, parmi celles-ci, aux malades qui ont été réellement l'objet d'un traitement suivi.

I - LES MOYENS THERAPEUTIQUES

+ L'hormone de croissance :

Bien qu'il soit réel que son emploi soit limité d'une part par la spécificité d'espèce qui exige l'utilisation d'extraits d'hypophyse humaine, d'autre part, par son effet diabétogène, le relatif abandon de l'hormone de croissance (G. H.) dans le traitement des dysgénésies gonadiques turnériennes repose sur de solides bases physio-pathologiques.

FRACCARO (1960), FORBES (1962), en utilisant le test du tibia de rat, ALMQVIST (1963) , en évaluant l'activité sulfatasique du sérum , démontrent que l'activité G. H. est élevée chez les turnériennes. Si les deux premiers auteurs rapportent respectivement quatre et deux cas , le travail d' ALMQVIST est particulièrement probant :

L'activité G.H. testée dans 22 cas est trouvée élevée 12 fois, normale 9 fois, plutôt basse une fois; mieux : dans chaque groupe d'âge

(avant 4 ans - avant 22 ans - après 22 ans) la valeur moyenne de cette activité est supérieure à sa valeur moyenne chez des témoins.

ALMQVIST rapporte d'ailleurs six cas colligés dans la littérature d'examen autopsiques d'hypophyse de turnériennes dévoilant une nette hyperplasie des cellules dites éosinophiles de la pars distalis.

C'est là tout le paradoxe du syndrome de Turner de concerner des naines à cartilage de conjugaison ouverts et à activité G. H. élevée.

L'hypothèse avancée par FORBES d'une hormone qualitativement anormale est sans fondement actuel. Il semble bien qu'on doive plutôt se tourner vers un trouble de la réceptivité périphérique épiphysaire. Ce trouble de la réceptivité dont le mécanisme intime nous échappe doit être sous la dépendance d'un facteur génétique directement lié à l'aberration chromosomique : on a vu - chemin faisant - qu'il existe sans doute au niveau du bras court du gonosome X un gène gouvernant la taille

Quant aux résultats obtenus dans l'expérience clinique, ils ne sont jamais spectaculaires : ils peuvent être sensibles (FORBES-ESCAMILLA-MAHONEY), surtout si des injections rapprochées de hautes doses sont réalisées (HUTSCHINGS), mais ils sont nettement inférieurs aux résultats obtenus - à moindre frais et sans effet iatrogène - par les deux méthodes thérapeutiques suivantes ; ceci rend compte de l'intérêt de plus en plus modéré que suscite cette thérapeutique.

Nous n'avons pas l'expérience d'un traitement par G. H. dans notre série.

+ L'oestrogénothérapie

L'administration d'oestrogènes est la thérapeutique de base des dysgénésies gonadiques. Son intérêt théorique est double : assurer une bonne "féminisation" des malades et déclencher une poussée de croissance.

En réalité les oestrogènes sont essentiellement indiqués en fonction du premier facteur : l'argument psychologique des règles provoquées est dans aucun doute majeur, d'autant qu'il se double d'une action directe sur l'hypoplasie utéro-vaginale et la souplesse des tissus périnéaux ; les sujets peuvent se marier : les relations sexuelles sont possibles.

Les organes génitaux externes se normalisent : les grandes lèvres

se pigmentent, la vulve prend une orientation horizontale, la pilosité s'enrichit.

Les seins - s'ils ne deviennent qu'exceptionnellement normaux - se développent en même temps que saille le mamelon et se pigmentent les aréoles.

Enfin, la peau s'adoucit et les traits s'affinent. ...

Par contre, leur action sur la croissance semble faible: employés seuls ils ne provoquent jamais l'équivalent d'une poussée pubertaire physiologique ; si les résultats varient avec les individus, la comparaison de groupes de turnériennes traitées et non traitées par les oestrogènes à la période de la puberté (OVERZIER : 6 cas traités; 8 cas non traités) ne montre pas de différence staturale significative entre les deux groupes à l'issue d'un délai de 3 ans.

Nous verrons que les résultats chez nos malades n'ayant reçu que des oestrogènes sont en effet peu spectaculaires du point de vue de la croissance staturale, exception faite de l'observation n° 2 .

Enfin, un traitement par les oestrogènes - s'il atténue le retard à la maturation osseuse des turnériennes - ne provoque jamais, pour OVERZIER, de soudure prématurée des cartilages de conjugaison : cet auteur appuie sa conviction sur la comparaison de la maturation osseuse (au niveau du coude, des mains et des genoux) de 24 syndromes de Turner non traités et 18 traités par les oestrogènes, entre 12 et 20 ans.

P. GUINET partage cet avis et dans ces conditions les scrupules de WHITELOW (1960), FORSTER (1962), PITIS (1963) qui refusent à leurs malades les bienfaits des oestrogènes jusqu'à 18 ou 20 ans ne semblent pas justifiés.

Il nous faut signaler pour terminer que nous avons relevé 2 cas dans la littérature de carcinome utérin semblant lié à un traitement oestronique prolongé chez des turnériennes (DOWSETT 1963 - CANLORBE 1967).

+ Les anabolisants

Les androgènes sont connus pour avoir une efficacité remarquable sur la croissance des syndromes de Turner, mais leur action virilisante représente l'opposé des effets désirables et cet obstacle majeur avait provoqué leur abandon.

Mais depuis quelques années les progrès biochimiques ont permis la synthèse de dérivés de la testostérone - il s'agit donc toujours d'androgènes - où les propriétés anabolisantes protido-glucidiques propres à ces hormones sont exaltées alors que leurs propriétés virilisantes sont atténuées au maximum. Ces dérivés anabolisants ont constitué un élément considérable de progrès dans le traitement des dysgénésies gonadiques car ils constituent l'arme la plus précieuse contre le déficit statural.

WHITELAW (1962) et OVERZIER ont été les deux promoteurs de cette thérapeutique ; les produits utilisés sont le plus souvent des molécules du type 19 norstéroïdes dont les plus répandues sont la 19 norandrosténolone (OVERZIER) et la noréthandrolone (WHITELAW).

Les résultats obtenus par OVERZIER sur dix malades sont extrêmement probants, évidents dès le premier semestre, avec un gain moyen de 7,5 cms en deux ans; mais il essuie deux échecs.

Ces produits n'étant pas totalement dénués d'effets virilisants pour lesquels se manifeste une grande variation des susceptibilités individuelles, des inconvénients peuvent résulter de ce traitement : pilosité excessive, développement clitoridien, modifications de la voix, auxquels s'ajoute une certaine tendance à l'obésité ; il arrive que les malades et leur entourage se braquent sur ces désavantages et refusent définitivement ce type de traitement; la méthode la plus logique pour prévenir ces incidents est de pratiquer parallèlement l'imprégnation oestrogénique.

Cette association oestrogènes-anabolisants est actuellement classique dans le traitement des dysgénésies gonadiques turnériennes: on admet volontiers qu'il n'y ait aucun intérêt à ce que ces thérapeutiques se succèdent dans le temps, mais qu'au contraire, leur administration synchrone crée les meilleurs effets puisqu'elle réalise en même temps la transformation féminine et le gain de taille.

+ Les autres thérapeutiques

Certaines sont sans action et n'ont qu'un intérêt en quelque sorte psychothérapique.

- Les vitamines ne sont efficaces qu'en cas de polycarence associée
- Les extraits thyroïdiens ou les hormones : T 3 ou T 4 seraient même plutôt à proscrire du fait de leur action catabolisante. Elles ne reprennent tout leur intérêt qu'en cas d'hypothyroïdie associée (LEMLI-QUINODOZ).

D'autres ne sont pas négligeables mais posent des problèmes

"spécialisés" que nous évitons d'aborder ici :

- Psychothérapie : souvent efficace en dehors des grands retards mentaux. Nous signalons au passage que des cas d'anorexie mentale ont été rapportés dans des syndromes de Turner (PITIS).

- Chirurgie : en dehors même des problèmes d'ambiguïté sexuelle, l'intervention du chirurgien peut être requise pour des interventions d'ordre esthétique (ptérygium colli) ou gynécologique : dilatation vaginale , interventions plastiques.

II - NOS RESULTATS

Nous présentons dans un tableau les résultats actuels chez seize de nos malades ; ces résultats sont souvent provisoires, le recul n'étant pas suffisant.

Tableau : EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE SEIZE CAS DE
XVI DYSGENESIE GONADIQUE

(voir page suivante)

Tableau XVI

observations	taille 1ère con- sultation	âge osseux	caryotype	Thérapeutique oestro- gènes anaboli- sants		taille dernière consultation	durée de la surveillance remarques
1	144	13 ans	XO	⊕ ₁	⊕ ₁	146	cycles artificiels ++ développement OGE et seins 2 cures de 4 mois : DURABOLIN - recul : 2 ans
2	142, 5		XO	⊕		150, 5	6 ans de cycles artificiels efficaces . A1 P2 seins normaux
3	141, 5	13 ans	XO	⊕ ₁	⊕ ₁	145, 5	recul de 2 ans. Gain de taille régulier. Seins + cycles efficaces.
4	141	14 ans 6 mois	XO	⊕		142, 5	cycles efficaces. Seins développés. Recul de 2 ans
5	138		XO	⊕		"négligeable"	cycles efficaces. Revue après 1 an. Taille non notée. Gain "négligeable"
6	138		XO	⊕		141	Jamais d'hémorragie provoquée. Utérus vu sous coelioscopie. Anomalie jonction utéro-vaginale ?
7	139	13 ans 6 mois	XO	⊕ ₁	⊕ ₁	140, 5	cycles : hémorragies très minimes. Seins+ . DURABOLIN : 4 mois Recul : 1 an
9	129		XO	⊕ ₁	⊕ ₂	142	cycles artificiels : 6 ans de recul. DURABOLIN ; 4 ans de recul. Succès statural et génital
11	136, 5		XO	⊕		137	aménorrhée secondaire 7 mois d'oestrogènes : cycles artificiels. 10 mois de règles spontanées, puis aménorrhée : reprise des cycles

obser- vations	taille lère con- sultation	âge osseux	caryotype	Thérapeutique oestro- anaboli- gènes sants		Taille dernière consultation	durée de la surveillance remarques
12	128	10 ans	XO/XX	⊕ ₁	⊕ ₂	142	1 an d oestrogènes T3, puis oestrogènes + DURABOLIN "règles" irrégulières. Recul : 3 ans
14	151	13 ans	XO/XX	⊕			recul 8 mois cycles artificiels en cours
15	136	13 ans	XO/XX	⊕ ₁	⊕ ₂	136,5	recul 10 mois. Cycles artificiels. Seins + DURABOLIN en cours depuis 2 mois.
19	137	12 ans 6 mois	XO/XX	⊕ ₁	⊕ ₂	141	recul de 2 ans 1/2 DURABOLIN depuis 8 mois "règles" irrégulières
22	130,5		xX iso	⊕ ₁	⊕ ₂	136	Essai d'androgène : échec 2 ans de cycles efficaces Gain de 5,5 cms, puis arrêt total de croissance. Recul de 7 ans. Essai de DURABOLIN en cours.
23	142	18 ans oestro- gènes	XX	⊕		142	Pas d'hémorragie : agénésie utérine Recul ; 2 ans 1/2 Féminisation correcte
25	155	15 ans 6 mois (oestro- gènes)	XX	⊕		155	"règles" régulières après 6 mois. Non revue depuis 2 ans.

Nous avons dû éliminer 8 observations pour les raisons suivantes :

- obs. 8 - 10 - 13 : insuffisance de renseignements .
- obs. 16 - 17 - 18 - 30 et 31 : toutes ces malades ont eu des règles spontanées.
 - . Dans les cas 16 et 18 , l'évolution féminisante spontanée est suffisante pour contre-indiquer un traitement hormonal.
 - . Dans l'observation 17, l'oestrogénothérapie n'était prévue qu'en fonction d'un projet de mariage. La malade n'a pas été revue depuis 3 ans.
 - . Dans les observations 30 et 31 : malades de 26 et 27 ans ayant eu des règles spontanées. Féminisation complétée par l'administration d'oestrogènes. Pas d'indication thérapeutique particulière.

En ce qui concerne les seize observations que nous présentons nous voudrions attirer l'attention sur les faits suivants :

- dans les observations 23 et 25, les malades avaient reçu un traitement oestrogénique prolongé avec des âges osseux (adulte chez l'une , 15 ans 1/2 chez l'autre) laissant prévoir, quelle que soit la thérapeutique instituée, un résultat médiocre sur la taille.

- les observations 5 - 6 - 7 - 14 et 15 représentent des résultats provisoires : le recul maximum (obs. 5 et 7) étant d'un an. Le gain le plus appréciable est de 3 cms en 6 mois (obs. 6) avec oestrogénothérapie simple. Nous n'avons pas pu obtenir de nouvelles de cette malade qui n'a pas été revue depuis plus de 2 ans.

Le résultat est, pour le moment, modeste dans les 4 autres cas.

- les observations 1 - 2- 3- 4- 9- 11- 12- 19 et 22 bénéficient d'un recul égal ou supérieur à 2 ans. Elles se divisent en 2 groupes :

- + LES SUCCES où le gain de taille est supérieur à 5 cms: observations 2- 9- 12 et 22 .

Dans la première de ces observations, les oestrogènes ont représenté la seule thérapeutique.

Dans les 3 autres : l'association classique oestrogènes-anabolisants a été réalisée avec des résultats excellents dans les cas 9 (+ 13 cms) et 12 (+ 14 cms avec un âge osseux de départ égal à 10 ans).

- + LES ECHECS où le gain de taille est égal ou inférieur à 4 cms : observations 1 - 3- 4- 11- 19 .

On remarque que les observations 1- 3- et 19 ont pourtant bénéficié du traitement double.

Les médicaments que nous avons utilisés sont représentés :

- pour les oestrogènes : essentiellement par l'Ethinyl-oestradiol (0,05 - 15 à 20 jours par mois -)
- pour les anabolisants : par l'Ethylestrénol(ORGABOLIN) et le 19 Norandrosténolone (DURABOLIN)
- dans l'observation 12, il a été prescrit de la Triiodothyronine (CYNOMEL) pendant 1 an.

A l'issue de cette courte revue nous pouvons conclure que neuf de nos seize observations de dysgénésies gonadiques turnériennes traitées se prêtent à l'établissement d'un bilan définitif.

- C'est un constat d'échec dans 5 de ces 9 cas
- Parmi les 4 succès, on en isole 2 très remarquables : observations qui avaient pour point commun la taille particulièrement faible (129 et 128 cms) et le jeune âge (14 et 12 ans) au début du traitement réunissant oestrogènes et anabolisants.

ANNEXE

Référence des observations

Le report dans ce travail des 36 observations - même résumées - aurait à notre sens alourdi à l'excès la mise en page.

Chaque fois que cela nous a paru indispensable, nous avons présenté les observations détaillées, notamment pour les 15 cas X X; pour les autres, nous avons exposé des tableaux qui nous semblent apporter des indications suffisantes.

Pour la simplification du texte nous avons numéroté de 1 à 36 les observations; nous donnons ici leurs références exactes à la Clinique Endocrinologique :

1 -	NI... Bernadette	F. 8368
2 -	MU... Claude	F. 2828
3 -	M'B... Solange	F. 7879
4 -	JA... Yvette	F. 7269
5 -	AC... Claudette	F. 6468
6 -	DE... Rocca	F. 6474
7 -	BO... Eliane	F. 9338
8 -	PE... Brigitte	N. 9177
9 -	SO... Danielle	N. 1685
10 -	MA... Simone	F. 7749
11 -	PE... Nicole	N. 4113
12 -	OL... Michèle	F. 7105
13 -	LE... Danielle	N. 9988
14 -	BL... Josiane	F. 9793
15 -	PA... Marie-José	F. 9715
16 -	VE... Georgette	F. 6752
17 -	GA... Thérèse	F. 5491
18 -	MA... Lydie	F. 9198
19 -	PI... Chantal	F. 7170
20 -	RU...	H. 1965
21 -	BR... Jeanine	F. 6999
22 -	CA... Jeanine	N. 9146
23 -	DI... Emma	F. 9083
24 -	MO... Dominique	F. 7595
25 -	CH... Nicole	F. 7762

26	-	VE...	Nathalie	F.	9813
27	-	MO...	Nicole	F.	9032
28	-	CO...	Marie-Paule	F.	6084
29	-	PA...	Marie-Hélène	F.	9638
30	-	GI...	Ginette	F.	8392
31	-	PA...	Marie-Odile	N.	3474
32	-	LE...	Monique	F.	8811
33	-	PR...	Dominique	F.	7522
34	-	FR...	Denise	F.	9115
35	-	CR...	Albertine	F.	8312
36	-	PA...	Suzanne	F.	8812

CONCLUSIONS

Nous avons analysé 36 observations, posant le problème diagnostic de dysgénésie gonadique, recueillies à la Clinique Endocrinologique et classées en 4 groupes suivant le caryotype .

- 11 OBSERVATIONS CONCERNENT LE CARYOTYPE X O

Il s'agit 10 fois de syndromes de Turner classiques avec nanisme, contexte malformatif et aménorrhée primaire; nos constatations rejoignent là celles de la littérature avec la nuance apportée par la rareté du ptérygium colli complet et l'absence de malformations urologiques et cardiologiques caractéristiques.

La présence d'un cas de Turner X O réglé n'est pas véritablement exceptionnelle.

- 8 OBSERVATIONS SONT CELLES DE MOSAÏQUES X O/X X

* 5 d'entre elles représentent des syndromes de Turner typiques.

Il nous a semblé dangereux d'établir en principe que ces malades sont plus grandes ou que leurs malformations sont moins marquées que dans la constitution X O : la taille en effet n'est guère différente et les malformations souvent au premier plan dans notre série de malades.

* Plus caractéristique de la mosaïque X O/ X X nous a semblé être la rencontre de formes de dysgénésie gonadique "féminisantes" : 3 de nos malades ont eu des règles.

* Enfin, nous signalons la richesse particulière de la pathologie thyroïdienne dans ce chapitre.

- LE CHAPITRE CONSACRE AU CARYOTYPE X Y CONCERNE 2 OBSERVATIONS

* L'une nous permet de discuter l'incidence du caryotype X Y dans les différenciations gonadiques asymétriques.

* L'autre représente une observation exceptionnelle de dysgénésie gonadique - d'apparence pure - avec gonocytome II .

- NOUS DISCUTONS ENFIN 15 OBSERVATIONS DE CONSTITUTION X X

pour lesquelles le diagnostic de dysgénésie gonadique avait été soulevé.

* Parmi les 10 malades de petite taille, nous retenons 3 fois ce diagnostic ; dans un de ces cas, un isochromosome X a été découvert.

* Parmi les 5 malades de grande taille, nous avons porté deux fois le diagnostic de dysgénésie gonadique pure.

Ainsi dans notre expérience : 15 fois suspecté chez des malades de caryotype X X, le diagnostic de dysgénésie gonadique a été éliminé dans 60 % des cas.

Le Président de la Thèse :

Pr. GUINET

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 26 Octobre 1967

Vu, le Doyen

J.F. CIER

Le Recteur, Président du Conseil d'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALHESON - ZAMPA -
Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's syndrome.
Lancet. I. 917. 1961
- 2 - ALBRIGHT - SMITH - FRASER -
A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature.
Amer. J. Med. Science. 204. 625. 1942
- 3 - ALEXANDER - FERGUSON - SMITH -
Chromosomal studies in some variants of male pseudo-hermaphroditism.
Pediatrics : 28. 758. 1961
- 4 - ALMQVIST - LINDSTEN - LINDVALL -
Linear growth, sulphation factor activity and chromosome constitution in 22 subjects with Turner's syndrome.
Acta Endocr. 42. 168. 1963
- 5 - ANASTAWI - ELLISON - YEH - HALL -
Dissecting aneurysm of aorta associated with Turner's syndrome.
J. Thorac. Cardiovas. Surger. 47. 6. 750. 1964
- 6 - ARCHIBALD - FINBY - de VITO -
Endocrine significance of short metacarpals.
J. Clinic. Endocr. 19. 1312. 1959
- 7 - ASPILLAGA - WOORHESS - WRIGHT - GORDNER -
A new mosaic : XX/XO/XXd
Lancet I. 1222. 1964
- 8 - XII Assises Françaises de Gynécologie Strasbourg. 1964 .
C.R. Soc. Franc. Gynec. n° 5. 229. 1964
- 9 - ATKIN - ENGEL -
Absence of the Y chromosome in a human intersex with an intraabdominal testis.
Lancet II. 20. 1962
- 10 - AUBERT - LAROCHE - CAQUET - SIZONENKO - THEZET -
Dysgénésie gonadique pure à taille normale. Anomalies squelettiques et mosaïcisme XO/XX.
Presse Méd. 74, n° 50. 1966

- 11 - AUBERT -
Syndrome de Turner avec test de BARR positif et sexe génétique féminin normal.
Ann. Endocr. 23. 225. 1962
- 12 - BAHNER -
Fertile female with XO sex chromosome constitution.
Lancet II. 100. 1960
- 13 - BAIN - SCOTT -
Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism.
Lancet I. 1035. 1965
- 14 - BARON - RUCKI - SIMMS -
Familial gonadal malformations.
Gynaecologia. 153. 298. 1962
- 15 - BARR - CARR -
Sex chromatin, sex chromosomes and sex anomalies.
Cand. Med. Assis. J. 83. 979. 1960
- 16 - BECK - BERTHAUX - LEVILLAIN - LASSABLIERE - VIGNALOU -
Agénésie gonadique. Contrôle anatomique et étude chromosomique.
Sem. Hôp. Paris. 38. 1399. 1962
- 17 - BECKER - ALBERT
Ovarian dysgenesis with sexual development and menstruation
Proceed. Staf. Meet. Mayo Clinic. 38. 367. 1964
- 18 - BECKER - HAYLES - ALBERT -
Gonadal dysgenesis due to mosaicism of an X chromosome fragment.
Proc. Staf. Meet. Mayo Clinic. 38. 19. 422. 1963
- 19 - BECKER - PARIS - ALBERT -
Gonadal dysgenesis with hypopituitarism.
Proc. Staf. Meet. Mayo Clinic. 38. 21. 467. 1963
- 20 - BECKER - PARIS - ALBERT -
Ovarian dysgenesis due to deletion of an X chromosome.
Proc. Staf. Meet. Mayo Clinic. 38. 18. 389. 1963
- 21 - BECKER - SPRAGUE - ALBERT -
Chromosomal spectrum in gonadal dysgenesis.
Staff. Meet. Mayo Clinic. 38 ; n° 22, 490. 1963
- 22 - BECLERE - SIMONNET -
A propos du dosage des hormones gonadotropes.
La Presse Méd. 71. I. 3. 1963

- 23 - BERGADA - CLEVELAND - JONES - WILKINS -
Gonadal histology in patients with male pseudo-hermaphroditism
and atypical gonadal dysgenesis; relation to theories of sex
differentiation.
Acta. Endocr. 40. 493. 1962
- 24 - BEUTNER - WITEBSKY -
Immunofluorescent studies of the thyroid reactive autoantibodies in human sex.
J. Immunol. 88. 4. 462. 1962
- 25 - BISHOP - LESSOF - POLANI -
Turner's syndrome and allied conditions: 162. In : sex differentiation and development.
Edit. Austin. London 1960
- 26 - BLANCK - BISHOP - CALEY -
Example of XO/XY mosaicism.
Lancet II. 1450. 1960
- 27 - BLANCK - GORDON - BISHOP -
Atypical Turner's syndrome.
Lancet I. 947. 1961
- 28 - BLOISE - de ASSIS - BOTTURA - FERRARI -
Gonadal dysgenesis with male phenotype and XO chromosomal constitution.
Lancet II. 1059. 1960
- 29 - BOCZKOWSKI - TETER - PHILIP -
A case of the gonadal dysgenesis without seminiferous tubules in a patient with 46 XY karyotype.
Endocr. Polsk. 15. 485. 1964
- 30 - BOCZKOWSKI - TETER -
Clinical, histological and cytogenetic observations in pure gonadal dysgenesis.
Acta Endocr. 51. 497. 1966
- 31 - BOEHNCKE - LENZ -
Ullrich-Turner syndrom bei zwei Schwestern.
Z. Kinderheilk. 85. 197. 1961
- 32 - BOMPIANI - de CARLI - MONETA - MUZZO - SILVESTRINI -
Un caso di mosaicismo XO/XY.
Folia. hered. path. 12. 143. 1963

- 33 - BOMPIANI - MONETA -
Un caso di presunto mosaicismismo XO/XX/xXiso.
Ann. Ost. Ginec. 85. 439. 1963.
- 34 - BORGHI et coll. cité par BURGIO -
Min. Pediat. 17. 714. 1965
- 35 - BOTTURA - FERRARI -
Male pseudo-hermaphrodite with XO chromosomal constitution bone marrow.
Lancet II. 1100. 1962
- 36 - BOYER - FERGUSON - SMITH - GRUMBAH -
The lack of parental age and birth order in the aetiology of nuclear sex chromatin negativ Turner's syndrome.
Ann. Hum. Genet. 25. 215. 1961
- 37 - BRADBURY - BUNGE -
Gonadal dysgenesis : case report of a six year old boy with a fallopian tube and an indifferencié gonad.
J. Clin. Endocr. 18. 1006. 1958
- 38 - BRICAIRE - TOURNEUR - LEPRAT - de GENNES -
Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies génitales pseudo-menstruelles.
Presse Méd. 69. 425. 1961
- 39 - BROGGER - STRAND -
A contribution to the study of the so called pure gonadal dysgenesis.
Acta Endocr. 48. 490. 1965
- 40 - BURGIO - SEVERI - BISCATTI -
Dysgénésie gonadique mixte à caryotype XX/XY/XXY.
Pédiatrie. 6. 687. 1966
- 41 - BYRD - MAHESH - GREENBLATT -
Chromosomal studies in Stein-Leventhal syndrome.
J. Clin. Endocr. 24. 9. 1964
- 42 - CANLORBE - CHARTIER - LE TAN VINH -
Cancer de l'utérus probable après un traitement prolongé d'un syndrome de Turner après les oestrogènes.
Ann. Péd. 22. 323. 1967
- 43 - CARPENTIER - STOLTE - WISSCHERS -
Gonadal dysgenesis ans testicular tumors.
Lancet I. 386. 1956

- 44 - CARR - MORISHIMA - BARR - GRUMBACH - LUERS - BOSCHMANN -
An XO/XX/XXX mosaicism in relationship to gonadal dysgenesis in females.
J. Clin. Endocr. 7. 22. 671. 1962
- 45 - CERVINO - MAGGIOLO - SARALEGUI - MORATO - MANARO -
GRASSO - DE SOLARI -
Dysgenesis gonadales. A proposite de 31 observationes de
sindrome de Turner.
Ann. Fac. Med. Montevideo 47. 195. 1962
- 46 - CHAPELLE (de la) -
Cytogenitcal and clinical observations in female gonadal
dysgenesis.
Acta Endocr. 40. I. 122. 1962
- 47 - CHAPELLE (de la) - HORTLING -
XO/XY mosaicism.
Lancet II. 783. 1962
- 48 - CHAVES - CABALLO - HAYLES -
Ullrich-Turner syndrome in males.
Proc. Staf. Meet. Mayo Clinic 41. 12. 843. 1966
- 49 - CHRISTIAENS - LAUBE - FONTAINE -
Le syndrome d'Ullrich-Turner.
Lille Méd. 7. 592. 1962
- 50 - CLAVERO - NUNEZ - BOTTELA - LLUSIA -
Le syndrome de testicule féminisant et les anomalies du
caryotype.
Actualit. Endocr. L'Expansion Edit. Paris 79. 1965
- 51 - CLERKIN - MEISNER -
Gonadal dysgenesis : a review and report of a case with an
unusual chromosome aberration.
Lahey. Clin. Bull. 13. 181. 1964
- 52 - COHEN - SHAW -
Two XY siblings with gonadal dysgenesis and a female
phenotype.
New Engl. J. Med. 272. 21. 1083. 1965
- 53 - CONEN - BAILEY - ALLEMANG - THOMPSON - EZRIN -
A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex
patient.
Lancet II. 294. 1961

- 54 - CONEN - ERKMAN -
The new sex chromosom mosafc. XO/XX, XX/XXd and a
further XO/XY mosafc.
Lancet II. 1276. 1963
- 55 - CONEN - GLASS -
45 XO Turner's syndrome in the new born: report of two cases.
J. Clin. Endocr. 23. I. 1963
- 56 - COOPER - KUPPERMAN - RENDON - HIRSCHORN -
Sex chromosome mosafcism of type XO/YYY.
New Engl. J. Med. 266. 699. 1962
- 57 - COURT-BROWN - HARNDEN - JACOBS - MAC LEAN - MANTLE -
Abnormalities of the sex chromosome complement in man.
Medical research council. Special report series n° 305.
London 1964
- 58 - COURT- BROWN - MAC GREGOR -
A classification of patients with primary amenorrhea on a
cytogenetic basis.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. I. 63. 1962
- 59 - CRAIG - SCHTEINGART - SHAW -
Gonadal dysgenesis with XO/XX mosafcism and a positive sex
chromatin pattern.
J. Clin. Endocr. 2. 23. 752. 1963
- 60 - DANON - SACHS -
Sex chromosome and sexual developement.
Lancet II. 20. 1957
- 61 - DAVIDSON - HEATH -
Gonadal dysgenesis with cor pulmonare.
Circulation XXI. 419. 1960
- 62 - DAVIDSON - SMITH -
A morphological sex difference in the polymorphonuclear
neutroplied leucocytes.
Brit. Med. J. II. 6. 1954
- 63 - DAY - WRIGHT -
Thyrofd autoantibodies and sex chromosome abnormalities.
Lancet I. 667. 1964
- 64 - DECOURT - GUINET -
Les états intersexuels.
I vol. Maloine Edit. Paris 1963

- 65 - DECOURT - LEJEUNE - MICHARD - PETROVER -
Syndrome de Turner haplo X chez 2 jumelles monozygotes.
Ann. Endocr. 25. n° 4. 438. 1964
- 66 - DECOURT - LOUCHARD - MICHARD - BOUMIC -
Dysgénésie gonadique avec aplasie génitale. Morphologie
eunicholde chez un sujet apparemment féminin mais de sexe
génitique mâle.
Ann. Endocr. 17. 60. 1956
- 67 - DECOURT - MICHARD - DELZANT -
Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal.
Rev. Franç. Endocr. Clin. I. 321. 1960
- 68 - DEL CASTILLO - de la BALZE - ARGONZ -
Syndrome of rudimentary ovaries with oestrogenic insuffi-
ciency and increase in gonadotropins.
J. Clin. Endocr. 7. 385. 1963
- 69 - DELMAN - PORUSH - SCHWARTZ -
Hypogonadotrophic hypogonadism simulating Turner's syndrome.
Ann. Inter. Med. 55. 471. 1961
- 70 - DELZANT -
Contribution à l'étude des dysgénésies gonadiques chez les
sujets de phénotype féminin.
Thèse Paris 1960
- 71 - DENT - EDWARDS -
Proceed XI internat. Congr. Genetics. La Hague I. 304. 1963
- 72 - DEWHURST - PAINE - BLANCK -
An XY female with absent gonads and vestigial pelvic organs.
J. obst. Gynec. Brit. Cwlth. 70. 675. 1963
- 73 - DOMINGUEZ - GREENBLATT -
Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome.
Amer. J. obst. Gynec. 83. 674. 1962
- 74 - DOWSETT -
Corpus carcinoma developing in a patient with Turner's
syndrome treated with oestrogen.
Amer. J. obst. gynec. 86. 622. 1963
- 75 - ELLIOT - SANDLER - RABINOWICZ -
Gonadal dysgenesis in three sisters.
Jour. of Clin. Endocr. 19. 995. 1959

- 76 - ENGEL - FORBES -
An anormal nutacentric medium sized chromosome in a woman
with primary gonadal failure.
Lancet II. 1104. 1961
- 77 - ENGSTROM - STODDARD -
Gonadal dysgenesis ovaries in association with chromatine
negative pattern in somatic cells.
J. Clin. Endocr. 20. 780. 1960
- 78 - ESCAMILLA - HUTCHINGS - DEAMER - LI -
Clinical experience with human growth hormon in pituitary
infantilism and in gonadal dysgenesis.
Acta Endocr. 35. Suppl. 51. 253. 1960
- 79 - EYRAUD -
Les dysgénésies gonadiques avec gonocytomes : Etude anatomo-
clinique et cytogénétique.
Thèse Médecine Lyon 1967
- 80 - FERGUSON - SMITH -
Karyotype - phenotype correlations in gonadal dysgenesis
and their bearing on the pathogenesis of malformation.
J. Med. Genet. 2. 144. 1965
- 81 - FERGUSON - SMITH - JOHNSTON -
Chromosome abnormalities in certain diseases of man.
Ann. Intern. Med. 53. 359. 1960
- 82 - FERRIER - KLEIN - FERNEX -
XO/XY mosaicism.
Lancet I. 54. 1963
- 83 - FERRIER - CARTLER - WAXMAN - SHEPARD -
Abnormal sex development with sex chromosomes mosaicism.
Pediatrics. 29. 703. 1962
- 84 - FERRIER - SHEPARD - GARTLER - BURT -
Chromatine positive gonadal dysgenesis and mosaicism.
Lancet I. 1170. 1961
- 85 - FIALKOW -
Autoimmunity : a predisposing factor to chromosomal
aberrations.
Lancet I. 474 . 1964

- 86 - FILIPSSON - LINDSTEN - ALMQVIST -
Time of eruption of permanent teeth, cephalometric and tooth measurment and sulphation activity in 45 patients with Turner's syndrome and differents types of chromosome aberrations.
Acta Endocr. 48, I. 91. 1965
- 87 - FINBY - ARCHIBALD -
Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis.
Amer. J. Roentg. 89. 1222. 1963
- 88 - FINE - MELLINGER - CANTON -
Gonadoblastoma occuring in a patient with familial gonadal dysgenesis.
Amer. J. Clin. Path. 38. 615. 1962
- 89 - FORBES -
Finge prints and palm prints (dermatoglyphics) and palmar flexion creases in gonadal dysgenesis, pseudo-hypoparathyroidism and Klinefelter's syndrome.
New. Engl. J. Med. 270. 1268. 1964
- 90 - FORBES - ENGEL -
The high incidence of diabetes mellits in 41 patients with gonadal dysgenesis and their close relatives.
Metabolism. 12. 428. 1963
- 91 - FORBES - JACOBSEN - CARROLI - PECHET -
Studies of growth arrest in gonadal dysgenesis. Response to exogenous human growth hormone.
Metabolism. II. 56. 1962
- 92 - FORD -
Human cytogenetics: its present and future possibilities.
Amer. J. Hum. Genet. 12. 104. 1960
- 93 - FORD - JONES - POLANI - ALMEIDA - BRIGGS -
A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).
Lancet I. 711. 1959
- 94 - FORGET -
Contribution à l'étude du syndrome de Turner.
Thèse Lyon 1961
- 95 - FORTEZZA - BONILLA- BAGUERRA- MONEMEUE- GALBI S- ZARAGOZ.
Un caso di mosaicismo XX/XY. Cromatino negativo con disgenesia gonadale y sexo phenotupico femino.
Rev. Clín. Espan. 88. 394. 1963

- 96 - FUTTERWEIT- CHAPMAN- SALVANESCHI- MOLOSHOK -
Multiple congenital defects in a twelve year old boy with
cryptorchidism (male Turner's syndrome).
Metabolism 10. 1074. 1961
- 97 - FRACCARO- BOTT- SALZARRO- ROSS- RUSSEL- CRANSTON -
Triple mosaicism in a woman with clinical evidence of masculinisation.
Lancet I. 1379. 1962
- 98 - FRACCARO- IKKOS- LINDSTEN- LUFT- KAIJSER -
A new type of chromosome abnormality in gonadal dysgenesis.
Lancet II. 1144. 1960
- 99- FRACCARO- IKKOS- LINDSTEN- LUFT- TILLINGER -
Testicular germinal dysgenesis (male Turner's syndrome).
Report of a case with chromosomal studies and review of the
literature.
Acta Endocr. 36 - 98. 1961
- 100- FRACCARO - GEMZELL - LINDSTEN -
Plasma level of growth hormone and chromosome complement
in four patients with gonadal dysgenesis.
Acta Endocr. 34. 496. 1960
- 101- GARTLER - VULLO - GANDINI -
GGPD deficiency in XO individual
Cytogenetics I. I. 1962
- 102- GENNES(de) - de GROUCHY - LAMY -
Dysgénésie gonadique et malformations de type Turnérien
chez un individu phénotypiquement et chromosomiquement
masculin.
Sem. Hôp. Paris. 39. 794. 1963
- 103- GERBAUX- de GENNES- EMERIT- MICHARD- de GROUCHY- LENEGRÉ -
Rétrécissement aortique valvulaire et sous valvulaire et
syndrome dit de Turner chez le mâle
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 4. 116. 445. 1965
- 105- GIRAUD- ORSINI- GIRAUD- HARTING- TREILLARD -
Syndrome de Turner avec caryotype XO/XX
Arch. Franç. Péd. 21. 3. 362. 1964
- 105- GOLDBERG - SCULLY -
Gonadal malignancy in gonadal dysgenesis: papillary pseudo
mucinous cystadenocarcinoma in a patient with Turner's
syndrome.
J. Clin. Endocr. 27. 3. 341. 1967.

- 106- GOODLIN -
Karyotypic analysis as an aid sex determination.
West J. Surger. 70. 27. 1962
- 107- GORDAN - OVERSTREET - TRAUT - WINCH -
Syndrome of gonadal dysgenesis: a variety of ovarian agenesis
with androgenetic manifestations.
J. Clin. Endocr. 15. 1. 1955
- 108- GRAHAM - GREENBLATT - BYRD -
Gonadal dysgenesis with an XY chromosomal constitution.
Obst. Gynec. 24. 701. 1964
- 109- GREENBLATT -
Clinical aspects of sexual abnormalities in man.
Recent Progr. Hormon. research. 14. 335. 1958
- 110- GREENBLATT - CARMONA - HIGDON -
Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall
eunuchoid female.
J. Clin. Endocr. 16. 235. 1956
- 111- GREENBLATT - DOMINGUEZ - MAHESH - DEMOS -
Gonadal dysgenesis intersex with XO/XY mosaicism.
J.A. A. 188. 3. 221. 1964
- 112- GROUCHY(de) -
Le syndrome de Turner.
La Rev. de Méd. 17. 951. 1964
- 113- GROUCHY (de)- BLONDET- ROYER- VERMEIL- LAMY -
Syndrome de Turner et caryotype à 47 chromosomes.
Ann. Genet. 6. 25. 1963
- 114- GROUCHY(de)- COTTIN- LAMY- NETTER- LAMBERT- TREVOUX-
DELZANT -
Un cas de dysgénésie gonadique à formule chromosomique
mâle normale.
Rev. Franç. Et. Clin. Bio. 5. 377. 1960
- 115- GROUCHY(de)- KLOTZ- MASSIN- CHIMENES- NATHAN- KHAN-
Un nouveau cas de mosaïque XO/XX dans un syndrome de
Turner.
Ann. Pédiatr. 39. 1714. 769. 1963
- 116- GROUCHY(de)- LAMY- AICARDI- PELLERIN- ROBIER -
Mosaïque XO/XY mosaicism chez un pseudo-hermaphrodite
masculin.
Sem. Hôp. 39. 789. 1963

- 117- GROUCHY(de)- LAMY- FREZAL- RIBIER -
XO/XX mosaic in Turner syndrom. Two further cases.
Lancet I. 1369. 1961
- 118- GROUCHY(de)- LAMY- YANEVA- SALOMON- NETTER -
Further abnormalities of the X chromosome in primary
amenorrhea or in severe oligomenorrhea.
Lancet II. 777. 1961
- 119- GRUMBACH - MORISHIMA -
An XXX/XX/XO sex chromosome constitution in gonadal
dysgenesis and other examples of sex chromosome mosaicism
in man.
Amer. J. dis. Child. 102. 691. 1961
- 120- GRUMBACH - VAN WYCK - WILKINS -
Chromosomal sex in gonadal dysgenesis: relationship to male
pseudo-hermaphroditism and theories of human sex differen-
tiation.
J. Clin. Endocr. 15. 1161. 1955
- 121- GUINET -
L'hermaphrodisme vrai.
Ann. Endocr. 26. 137. 1965
- 122- GUINET -
Les dysgénésies gonadiques in :
E. M. C. Glandes Endocrines . 10033 A 10. I. 1966
- 123- GUINET- de GROUCHY- TOURNIAIRE- ZECH- HOCHMANN -
Une observation de différenciation gonadique asymétrique.
Rev. Lyonn. Méd. 14. 791. 1965
- 124- GUINET- LAURENT- TOURNIAIRE -
Le syndrome de Turner XO/XX.
Actual Endocr. L'Expansion Edt. 47. 1965
- 125- GUINET - MATHIEU - TATIN -
Etude histologique de l'ovaire dans un cas de syndrome de
Turner.
Ann. Endocr. 15. 4. 499. 1954.
- 126- GUINET - MORNEX -
L'eunuchisme hypogonadotrophinurique chez la femme.
Rev. Lyonn. Médec. VII n° 2. 39. 1957
- 127- GUINET - PALIARD -
Le syndrome de Turner.
La vie Méd. 37. n° 4. 441. 1956

- 128- GUINET - PUTELAT -
Le syndrome de Turner.
La Vie Med. 37. n° 4. 441. 1956
- 129- HADDAD - WILKINS -
Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. Review
of 55 cases.
Pediatrics. 23. 885. 1959
- 130- HARNDEN - STEWART -
The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis.
Brit. Med. J. II. 1285. 1959
- 131- HARTOG -
Gonadal dysgenesis with and XY chromosome pattern.
Proc. Roy. Soc. Med. 56. 353. 1963
- 132- HAUSER in OVERZIER -
Intersexuality .
p. 298. 1963. New-York Academic Press
- 133- HAUSER - KELLER - WENNER -
Gonadendysgenesie.
Schweitz Med. Wschr. 86. 299. 1956
- 134- HAYWARD - CAMERON -
Triple mosaicism of the sex chromosome in Turner's syndrome and Hirschprung's disease.
Lancet II. 623. 1961
- 135- HELLER -
The Turner phenotype in male.
J. Pediat. 48. 65. 1965
- 136- HENZL - PREST- HORSKY -
Practical possibilities for classification of primary amenorrhea.
Amer. J. obst. Gynec. 93 n° I. 79. 1965
- 137- HIRSCHORN - DECKER - COOPER - TRUC -
Hermaphroditism with XO/XY mosaicism.
Lancet II. 319. 1960
- 138- HOFFENBERG - JACKSON -
Gonadal dysgenesis in normal looking females.
Brit. Med. J. I. 1281. 1957
- 139- HOFFENBERG - JACKSON - MULLER -
Gonadal dysgenesis with menstruations: a report of tow cases.
J. Clin. Endocr. 17. 902. 1957

- 140- HOLT - LINDSTEN -
Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome.
Ann. Hum. Gent. 28. 87. 1964
- 141- HORTLING -
Congenital kidneys anomalies in Turner's syndrome.
Acta Endocr. 18. 4. 548. 1955
- 142- HUSTINKS - STOELING -
A ring chromosome in part of the somatic cells of a patient
with some characteristics of Turner's syndrome.
Genet. I. 35. 1964
- 143- HUTCHINGS - ESCAMILLA - FORSHAM -
The human growth hormone administration in gonadal dysgenesis.
Amer. Jour. Dis. Child. 109. 318. 1965
- 144- ISRAEL - TAYLOR -
Amenorrhea.
Amer. J. obst. Gynec. 90. n° 7. 978. 1964
- 145- JACOBS - HARNDEN- BUCKTON- COURT-BROWN- KING -
MAC BRIDE- MAC GREGOR- MAC LEAN -
Lancet I. 1183. 1961
- 146- JACOBS- HARNDEN- COURT-BROWN- GOLDSTEIN- MAC GREGOR-
MAC LEAN- STRONG -
Abnormalities involving the X chromosome in women.
Lancet I. 1213. 1960
- 147- JEUNE - BERTRAND - FORGET - DEFRENNE -
Fréquence des malformations de l'arbre urinaire au cours
du syndrome de Turner.
Ann. Radiol. 5. 7. 369. 1964
- 148- JEUNE- de PERETTI- MOLLARD- HERMIER- LAURENT- COUETTE-
Différenciation testiculaire unilatérale.
Pédiatrie 21. 66. 1966
- 149- JOB -
Vues actuelles sur le syndrome de Turner et les dysgénésies
gonadiques.
Cahier Coll. Méd. Hôp. Paris II. 759. 1964
- 150- JOB- CANLORBE- de GROUCHY- CENDROW- ROSSIER -
Mosaïques cellulaires XO/XY.
Arch. Franç. Pédiatr. 23. 297. 1966

- 151- JOB - CANLORBE - ROSSLER -
Aspects cliniques du syndrome de Turner chez l'enfant.
Ann. Péd. 6/2. 119. 1966
- 152- JOB - de GROUCHY - CUKIER -
Pseudohermaphroditisme mâle asymétrique et mosaïque XO/XY.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 8. 379. 1963
- 153- JOHNSTON- PETRAKIS -
Mongolism and Turner's syndrome in the same sibship.
Ann. Hum. Gent. 26. 407. 1963
- 154- JONES - FERGUSON - SMITH - HELLER -
The pathology and cytogenetics of gonadal dysgenesis.
Amer. J. obst. Gynec. 87. n°5. 578. 1965
- 155- JONES-SCOTT -
Hermaphroditism genital anomalies and related disorders.
Williams et Wilkins. Baltimore 1958
- 156- JOSSO - de GROUCHY - FREZAL - LAMY -
Syndrome de Turner familial: Etude de 2 familles avec
caryotype XO et XX.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 39. 775. 1963
- 157- JOST -
Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de
lapin.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. 36. 271 1947
- 158- JUDGE - THOMSON - WILSON - THOMPSON -
XO/XY mosaicism.
Lancet II. 407. 1962
- 159- KAIJSER -
Sexual infantilism with rudimentary ovaries.
Acta Endocr. 3. 351. 1949
- 160- KEETEL - BRADBURY -
Premature ovarian failure : permanent and temporary.
Amer. J. obst. Gynec. 89 n° I. 83. 1964
- 161- KERKHOF - STOLTE -
2 cases of "hypoplasie" of the ovaries.
Acta Endocr. 21. 106. 1956
- 162- KINCH - PLUNCKETT - SMOUT - CARR -
Primary ovarian failure.
Amer. J. obst. Gynec. 91. n° 5. 630. 1965

- 163- KLEVIT - MELLMAN - EBERLEIN -
Triple mosaicism with an isochromosome derived from a partially deleted Y in a male pseudo-hermaphrodite.
Pediatrics 32. 56. 1963
- 164- KLOTZ -
Le syndrome "ovaires non fonctionnels" in :
Hypoplasie et malformations de l'appareil génital interne de la femme.
Masson Edit. Paris 133. 1964
- 165- KOSOWICZ -
Changes in the medial tibial condyle. A common finding in Turner's syndrome.
Acta Endocr. 34. 321. 1959
- 166- LAMBERT - NETTER -
Pseudohermaphrodisme mâle Turnérien.
Sem. Hôp. 38. 1699. 1962
- 167- LAMY- de GROUCHY- NEZELOF- MUSSET- BELAISCH -
Dysgénésie gonadique. Phénotype féminin. Caryotype XY.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 8. 264. 1963
- 168- LAMY - JOSSO - de GROUCHY - BITAN -
Anomalies des gonosomes. Maladies humaines par aberration chromosomique.
L'Expansion Editeur n°3. 43. 1965
- 169- LAROCHE - AUBERT - DETOLLE - ARMAND - PATTE -
Les dysgénésies ovariennes isolées avec taille normale.
Ann. Endocr. 25; n° I. I. 1964
- 170- LAROCHE - PATTE - MERILLON -
Essai de classification des dysgénésies ovariennes.
Actualités Endocr. L'Expansion Edit. II. 377. 1964
- 171- LEMLI - SMITH -
The XO syndrome : A study of the differentiated phenotype in 25 patients.
J. Pediat. 63. 577 - 1963
- 172 - LENZ -
Der Einfluss des Alters der Eltern und Geburtennummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind.
Act. Genet. 9. 249. 1959

- 173 - LERAT - GENTET -
La différenciation testiculaire unilatérale.
Thèse Médecine Lyon 1966
- 174- LEVIN - KUPPERMAN -
Skeletal abnormalities in gonadal dysgenesis.
Arch. Intern. Med. 113. 5. 730. 1964
- 175- LEWIS - MITCHELL - FOS -
XO/XY mosaicism.
Lancet I. 221. 1963
- 176- LEWITUS -
I 131 uptake in Turner's syndrome.
J. Clin. Endocr. 22. 659. 1962
- 177- LIARAKOS -
Manifestations cardiaques au cours du syndrome de Turner.
Thèse Paris 1959.
- 178- LINDSTEN -
The nature and origin of X chromosome aberrations in
Turner's syndrome.
Almqvist et Wiksell. Edit. Stockholm. 1963
- 179- LINDSTEN -
The significance of sex chromosome abnormalities in
gonadal syndromes.
Proceed II. Inter. Congr. Endocr. 1964.
Excerpt. Medic. 865. 1965.
- 180- LINDSTEN -
New type of chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis.
Lancet I. 1228. 1961
- 181 - LINDSTEN- BOWEN- LEE- MAC KUSICK- POLANI- WINGATE-
EDWARDS- HAMPER- TIPPET- SANGER- RACE-
Some of the X in the XO females: the evidence of Xg.
Lancet I. 558. 1963
- 182- LINDSTEN- FRACCARO- IKKOS- KAIJSER- KLINGER- LUFT -
Presumptive isochromosome for the long arm of X in man.
Analysis of five families.
Ann. Hum. Gent. 26. 383. 1963
- 183- LINDSTEN - TILLINGER -
Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal
dysgenesis.
Lancet I. 593. 1962.

- 184- LIPSCHUTZ -
Les rapports du syndrome de Bonnevie-Ullrich avec le
syndrome de Turner.
Thèse Paris. 1959
- 185- LISSER - CURTIS - ESCAMILLA - GOLDBERT -
The syndrome of congenital aplasic ovaries with sexual
infantilism.
J. Clin. Endocr. 7. 665. 1947
- 186- LONDON - KEMP - ELLIS - MITTWOCH -
Turner's syndrome with secondary amenorrhea and sex
chromosome mosaicism.
Acta Endocr. 46. 341. 1964
- 187- LOUYOT - GAUCHER - GILGENKRANTZ - POUREL -
Sur un cas de syndrome de Turner avec dystrophies osseuses.
Rev. Rhumat. 3. 130. 1966
- 188- LUERS - STRUCK - NEVINNY - STICKEL -
Self perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis.
Lancet II. 887. 1963
- 189- MAHONEY - SHEPARD - WAXMAN -
Linear growth response to human growth hormone in relation
to dosage and mode of administration.
Amer. J. Dis. Child. 102. 572. 1961
- 190- MALLET - RIBIERRE - de GROUCHY - BITAN -
Dysgénésie gonadique pure.
Bull. Mens. Soc. Med. Hôp. Paris. 116. 1233. 1965
- 191- MELLICOW - USON -
Dysgenetic gonadomas and other gonadal neoplasms in
intersexes.
Cancer. 12. 552. 1959
- 192- MELLMAN - KLEVIT - YAKOVAC - MOORHEAD - SAKSELA -
XO/XY mosaicism.
J. Clin. Endocr. 23. 1090. 1963
- 193 - MEYER -
The pathology of some special ovarian tumors and their
relation to sex characteristics.
Amer. J. obst. Gynec. 22. 697. 1931
- 194- MICHELIN -
Le syndrome de Turner-Albright.
Thèse Paris. 1949

- 195- MIKKELSEN - FROLAND - ELLEBJERG -
XO/XX mosaicism in a pair of preservuably monozygotic
twins with different phenotypes.
Cytogenet. 2. 86. 1963
- 196- MILCU et coll.
Syndrome de Turner avec hydrocéphalie, petit mal et mosaïque
chromosomique XO/XX.
Rev. Scienc. Med. Bucarest 8. 141. 1963
- 197- MILES - LUZATTI - STORIG - PETERSON -
A male pseudo-hermaphroditism with a probable XO/XXY
mosaicism.
Lancet II. 455. 1962
- 198- MILLER -
The sex chromosome anomalies.
Amer. J. obst. Gynec. 90. 7. 1078. 1964
- 199- MILLER cité par BROGGER et STRAND -
Human chromosome Newsletter 16. 4. 1961
- 200- MILLER - BREG - JAILER -
Human chromosome Newsletters I. 6. 1960
- 201- MIROUZE- PAGES- JAFFIOL- EMBERGER- SAALE- TOAN- NGHIA-
Agénésie gonadique bilatérale turnérienne; absence unilatérale
de néphrons avec formations wolffiennes bien individualisées;
malformation carpienne rare; mosaïque XO/XX délété.
Sem. Hôp. Paris 12. 739. 1966
- 202- MONARDO -
Gonadal dysgenesis in a woman after 17 years of regular
menses.
Amer. J. obst. Gynec. 91. I. 106. 1965
- 203- MOSKOWSKI - de LUCA - TAUBERT -
Pure gonadal dysgenesis; report of 2 cases.
Obst. Gynec. 25. n°3. 329. 1965
- 204- MOURIQUAND- BEAUDOING- PUTET- JALBERT- BERNARD-
JOBERT- GILLY-
Deux cas de syndrome de Turner avec formule chromosomique
XO/XX.
Pédiat. 20. 2. 189. 1965

- 205- MULDAL- GILBERT- LAJTHA- LINDSTEN- ROWLEY- FRACCARO-
Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for
the long arm of the X in man.
Lancet I. 861. 1963
- 206- MUSSET- MULLER- NETTER- SOLAL- VINOURE- GILLET -
Etude du haut appareil urinaire chez les porteurs de malfor-
mations utérines. Etude de 133 observations.
La Presse Méd. 75. 1227 et 1331. 1967
- 207- NETTER -
Maladie de Stein-Leventhal.
Cahier coll. Med. Hôp. Paris 5. 451. 1964
- 208- NETTER -
Dysgénésies ovariennes in :
Fonction endocrine du testicule
I vol. Masson Edit. Paris 1957
- 209- NETTER- NETTER- LAMBERT- LUMBROSO- DELZANT- TREVOUX-
de GROUCHY - LAMY-
Dysgénésie gonadique avec caryotype XY.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 76. 275. 1960
- 210- NICOLINO -
Le squelette dans les dysgénésies gonadales.
Thèse Marseille 1961
- 211- OHNO - MAKINO -
The single X nature of sex chromosome in man.
Lancet I. 78. 1961
- 212- OPITZ -
Personnal communication
cité in COHEN et SHAW
- 213- OVERZIER -
Intersexuality.
Academic Press. London-New York 1963
- 214- OVERZIER -
Die nosologie der vog strännlichen Turner syndroms.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 209. 422. 1964
- 215- OVERZIER -
Ein XX/XY hermaphrodit mi einem "intratubuloren ei" und
einem gonadoblastom.
Klin. Wockens. 1052. 1964

- 216- OVERZIER -
La thérapeutique des dysgénésies gonadales.
Actualités Endocrinologiques 59. L'Expansion Edit. 1965
- 217- PENROSE -
Fingers prints, palms and chromosomes.
Nature. 197. 933. 1963
- 218- PENROSE -
Finger pattern and the sex chromosome.
Lancet I. 298. 1967
- 219- PERRAULT - KLOTZ - MOUSSET -
2 cas de syndrome de Turner avec surdimutité dans la même fratrie.
Bull. Mens. Soc. Med. Hôp. Paris 67. 79. 1951
- 220- PERRIN - LANDING -
Evidence for a relation between gonadoblastoma and gonadal dysgenesis.
Amer. J. Dis. Child. 102. 575. 1961
- 221- PHILIP - STANGE - 1960.
cité par GOLDBERG et SCULLY
- 222- PIERSON - GILGENKRANTZ - OLIVE - DALAUT - SCHAACK -
Chromosomes sexuels dans 7 cas de dysgénésie gonadique de type Turner.
Arch. Franç. Pédiat. 23 n° 10. 1135. 1966
- 223- PITIS - STANESCO - FLOREA - IONESCO - POENARU -
Médecine dans le monde. 39. n° 34. 56. 1963
- 224- PITTS - GUZE -
Anorexia Nervosa and gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)
Amer. J. Psychiat. 119. 1180. 1963
- 225- POLANI - LESSOF - BISHOP -
Colour blindness in ovarian dysgenesis.
Lancet II. 118. 1956
- 226- QUINODOZ - FERRIER - FERRIER - ZAHND - PROD'HOM -
Le syndrome de Turner : à propos de 6 observations.
Helvet. Med. Acta. 31. I. I. 1964
- 227- RAINIER - POPE - CUNNINGHAM - NADAS - CRIGGLER -
Cardiovascular malformations in Turner's syndrome.
Pediatrics. 33. 919. 1964

- 228- RAPPAPORT -
Le syndrome de Turner.
Ann. Ped. II/3. 223. 1966
- 229- RAYNAUD - FRILLEY -
Destruction des glandes génitales de l'embryon de souris par irradiation au moyen des rayons X, à l'âge de 13 jours.
Ann. Endocr. 8. 400. 1940
- 230- REVILLE - MAURER - REYS - RENAUD -
Malformations vasculaires mésentériques au cours du syndrome de Turner-Albright.
Press Med. 75. 2. 85. 1967
- 231- ROBINSON - PRIEST - BIGLER -
Male pseudohermaphrodite with XO/XY mosaicism and bilateral gonadoblastomas.
Lancet I. III. 1964
- 232 - ROSS - HOLLAND - KISER - DOUGLAS -
XO/XY chromosomal mosaicism and extragenital stigmata of Turner's syndrome in a phenotypic male.
J. Clin. Endocr. 25. 141. 1965
- 233- ROSS - TIJO -
cité par BURGIO .
J.A.MA. 192. 977. 1965
- 234- RUSSEL -
Genetics of mammalian sex chromosomes.
Science 133. 1795. 1961
- 235- RUSSEL - SAYLORS -
Induction of paternal sex chromosome loss by irradiation of mouse spermatogonia.
Genetics. 47. 7. 1961
- 236- RUSSEL - MOSKOS - BUTLER - ABRAHAM -
Gonadal dysgenesis and its unilateral variant with testis in monozygous twins : related to discordance in sex chromosomal status.
J. Clin. Endocr. 26. 12. 1282. 1966
- 237- SACREZ- CLAVERT- KLEIN- PAIRA- RUM- PLER- MANDRY-MEYER -
Dysgénésie gonado-somatique XXXY.
Arch. Franç. Péd. 22. I. 41. 1965

- 238- SANDBERG - HAUSCHKA - GORDY - KOEPF -
XX chromosome constitution in Turner's syndrome: report
of a case.
Abstracts, J. Clin. in vest. 39. 1024. 1960
- 239- SANDBERG - KOEPF - CROSSWHITE - HAUSCHKA -
The chromosome constitution of human marrow in various
developmental and blood disorders.
Amer. J. Hum. Gent. 12. 231. 1960
- 240- SCHOEN -
Diminished testicular fonction in male Turner's syndrome.
J. Clin. Endocr. 25. 101. 1965
- 241- SCHLEGEL - CARNEIRO - LEAO - NEU - FARIAS - GARDNER -
Testicular XO/XY mosaicism in a phenotypic female with
XY in other tissues.
J. Clin. Endocr. 26. 8. 847. 1966
- 242- SCHONENBERG - HOLLSTEIN - KOSENOW -
cité par SOHVAL.
Ztschr. Kinderh. 79. 383. 1957
- 243- SCHUSTER - MOTULSKY -
A new caryotype : XX/XY/XO mosaic in true hermaphroditism.
Clinic. Research. 10. 110. 1962
- 244- SELLHEIM -
cité par BROGGER et STRAND.
Arch. Frauenk. Eugen. 10. 215. 1924
- 245- SERMENT - LAFARGUE - PIANA - BOSSI - FELCE - HARTUNG -
Essai de classification des insuffisances ovariennes primi-
tives.
Rev. Franç. Endocr. Clin. Biol. VII. n°6. 641. 1966
- 246- SIEBNER - SHOCK -
Pseudo hermaphroditismus masculinus mit gonaden dysge-
nesie bei chromosomen mosaic XO/XY/XXY/XX.
Dtsch. Med. Wschr. 89. 1063. 1964
- 247- SOLOMON - HAMMER - GREEN -
Chromosome studies on testicular tissue cultures and blood
leucocytes of a male previously reported to have no Y chro-
mosome.
New Engl. J. Med. 271. 586. 1964

- 248- SOHVAL -
Hermaphroditism with atypical or mixed gonadal dysgenesis.
Amer. J. Med. 36. 281. 1964
- 249- SOHVAL -
The syndrome of pure gonadal dysgenesis.
Amer. J. Med. 38. 615. 1965
- 250- SOHVAL - MILLER - CHRISTIAKOS - EPSTEIN -
Pure gonadal dysgenesis with XO/XX mosaicism.
J. Clin. Endocr. 24. 8. 811. 1964
- 251- SPARKES - MOTULSKY -
Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X.
Lancet I. 947. 1963
- 252- STAHL - AUBERT - ARROYO - LUCIANI -
Translocation familiale D-D. Association à un syndrome de Turner XO/XX.
Ann. Endocr. 27. 847. 1966
- 253- STRUMPF -
Gonadoblastoma in a patient with gonadal dysgenesis.
Amer. J. obst. Gynec. 92. 7. 992. 1965
- 254- SUN - RAKOFF cité par BROGGER et STRAND
J. Clinic. Endocr. 16. 55. 1956
- 255- SWYER -
Gonadal dysgenesis.
Brit. Med. J. I. 1421. 1957
- 256- TANNER - PRADER - HABICH - FERGUSON - SMITH -
Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man, skeletal age studies in children with Klinefelter's and Turner's syndromes.
Lancet II. 141. 1959
- 257- TAYLOR - BARTER - JACOBSON -
Neoplasm of dysgenetic gonads.
Amer. J. obst. Gynec. 96. 816. 1966
- 258- TETER -
A new concept of classification of gonadal tumors arising from germ cells (gonocytomes) and their histogenesis.
Gynecologia 150. 84. 1960

- 259- TETER -
Les gonocytomes au cours des dysgénésies gonadiques.
Actualités Endocrinologiques p. 69. L'Expansion Edit. 1965
- 260- TETER - PHILIP - WECEWICZ -
Mixed gonadal dysgenesis with gonadoblastome in situ.
Amer. J. obst. Gynec. 90. 929. 1964
- 261- TETER - TARLOWSKI -
Tumors of the gonads in cases of gonadal dysgenesis and male
pseudo hermaphroditism.
Amer. J. obst. Gynec. 79. 321. 1960
- 262- THERMAN - PATAU - SMITH - DEMARS -
The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis.
Amer. J. Human Genet. 13. 193. 1961
- 263- THERVET -
Contribution à l'étude des aberrations chromosomiques
sexuelles chez les sujets de phénotype féminin.
Thèse Paris 1962
- 264- TURNER -
A syndrom of infantilism, congenital webbed neck and cubitus
valgus.
Endocrin. 23. 566. 1938
- 265- TURNER - GREENBLATT - DOMINGUEZ -
Syndrome of gonadal dysgenesis and abdominal testis with
XO/XY chromosome mosaicism.
J. Clin. Endocr. 23. 709. 1963
- 266- TURNER - ZANARTU -
Ovarian dysgenesis in identical twins; discrepancy between
nuclear chromatin pattern in somatic cells and in blood cells.
Journ. Clin. Endocr. 22. 660. 1962
- 267- TURPIN - LEJEUNE -
Les chromosomes humains.
1 vol. Gauthier-Villars Edit. Paris 1965
- 268- TURPIN - LEJEUNE - LAFOURCADE - CHIGOT - SALMON -
Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme
sexuel. Sujet masculin XY et sujet neutre haplo X.
C. R. Acad. Sciences Paris 252. 2945. 1961
- 269- VAGUE - NICOLINO -
Les dystrophies squelettiques du syndrome de Turner.
Ann. Endocr. 24. 482. 1963

- 270- VAGUE- PICARD- VITRY- GALINIER- FAVIER- MILLER -
cité par BYRD.
Ann.Endocr. 17. 51. 1956
- 271- VAGUE- SIMONIN- NICOLINO- TEMINE- MORHANGE- ROUX -
Dysgénésie gonadale à grande taille et caryotype XX/XXX.
Ann.Endocr. 25. 6. 454. 1964
- 272- VAGUE- VITRY- TEMINE- MORHANGE- FAVIER -
Agénésie gonadale avec ébauche d'hypertrichose et d'hyper-
clitoridie et chromatine femelle chez deux soeurs.
Ann.Endocr. 17. 863. 1956
- 273- VAHARV- VOORHESS- LEIBON- CARA- PATTON- GARDNER-
XO/XX mosaicism in a girl.
J.Pediat. 61. 751. 1962
- 274- VAHARU- PATTON- VOORHESS- GARDNER-
Gonadal dysplasia and enlarged phallus in a girl with 45
chromosomes plus "fragment".
Lancet I. 1351. 1961
- 275- VALLOTON - FORBES -
Autoimmunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter's
syndrome.
Lancet I. 648. 1967
- 276- VAN CAMPENHOUT - SIMMER - DIGNAM - MOORE -
Polycystic sclerotic ovaries
Lancet II. 1380. 1963
- 277- VASSAL - CHARTIER - JOB - CANLORBE -
Une cause rare d'aménorrhée primaire: le syndrome de
Rokitanski-Kuster-Hauser.
Ann.Ped. 16/4. 321. 1967
- 278- VERGER - BATTIN - KERMAREC - VITAL -
Syndrome de Bonnevie-Ullrich-Turner chez un nouveau-né.
Arch.Franç.Ped. 19. 1233. 1962
- 279- VERNANT - CORONE - de GROUCHY - de GENNES -
Le coeur dans le syndrome de Turner-Ullrich.
Arch. Malad. Coeur. 6. 850. 1966
- 280- VIGNETTI - FERRANTE - CAPOTORI - PATANE -
Sujet avec différenciation asymétrique des gonades et mosaïque
XO/XY (délétion partielle de l'Y).
Rapport XX. Congrès Ass.Pédiat. Langue Franç. L'Expansion
Edit. 309. 1965

- 281- VUE - DESSINGE -
Les agénésies ovariennes avec taille normale.
Thèse Paris. 1959
- 282- WADE - YOUNG - CREERY -
A case of gonadal dysgenesis or Ullrich-Turner's syndrome
with androgenic manifestation.
Arch. Dis. Child. 31. 354. 1956
- 283- WALTON -
The inheritance of muscular dystrophy ; further observations.
Ann. Hum. Genet. 21. 40. 1956
- 284- WAIS - cité par BYRD et par MILLER.
Acta Endocr. 51. 615. 1960
- 285- WARKANY - CHU - KAUDER -
Male pseudohermaphroditism and chromosomal mosaicism.
Amer. J. Dis. Child. 104. 172. 1962
- 286- WARREN - ERKMAN - CHEATUM - HOLMAN -
Hilus cell adenoma in a dysgenetic gonad with XO/XX
mosaicism.
Lancet I. 141. 1964
- 287- WHITELOW - THOMAS - GRAHAM - FORSTER - BROCK -
Growth response in gonadal dysgenesis to the anabolic
steroid norethandrolone.
- 288- WILIAMS - ENGEL - FORBES -
Thyroiditis and gonadal dysgenesis.
New Engl. J. Med. 270. 805. 1964
- 289- WILKINS - FLEISHMAN -
Ovarian agenesis, pathology, associated clinical symptoms
and the bearing on the theories of sex differentiation.
J. Clin. Endocr. 4. 35. 1944
- 290- WILLEMSE - VAN BRINCK - LOS -
XO/XY mosaicism.
Lancet I. 448. 1962 .

